BRUMAR

Monica IENCIU | Felicia ROMOȘAN
Mircea LĂZĂRESCU
| coordonatori |

SCHIZOFRENIA ȘI TULBURĂRILE DE SPECTRU

Monica IENCIU **Felicia ROMOŞAN**

Mircea LĂZĂRESCU

(Coordonatori)

SCHIZOFRENIA ŞI TULBURĂRILE DE SPECTRU

Editor: Gabriel Timoceanu
Coperta: Cristina Vlădilă
Paginare: Alina Guţuleac
Tipar: BrumaR

Editura BrumaR
300050 Timişoara, str. A. Popovici 6
tel./fax: + 40 256 203 934; 293 441
e-mail: office@brumar.ro
www.brumar.ro

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
IENCIU, MONICA
Schizofrenia şi tulburările de spectru / ed.: Felicia Romoşan, Mircea Lăzărescu. - Timişoara: Brumar, 2012
ISBN 978-973-602-722-2

I. Lăzărescu, Mircea

616.895.8:615

Monica IENCIU **Felicia ROMOŞAN**

Mircea LĂZĂRESCU

(Coordonatori)

SCHIZOFRENIA ŞI TULBURĂRILE DE SPECTRU

BRUMAR

Cuprins

Cuvânt înainte

Cărţile de specialitate cu intenţie monografică sunt periodic necesare în plan internaţional şi în cadrul diverselor culturi. Lucrările centrate pe schizofrenie sunt, în mod paradoxal, puţine în literatura ultimelor decenii. Actuala încercare, prima în literatura română, răspunde unei nevoi de informare a specialiştilor şi a tuturor celor interesaţi de domeniu.

Schizofrenia este un subiect dificil de abordat deoarece conturul său nosologic continuă să fie dezbătut, mai ales în ultima perioadă, în care gândirea, clinic, e orientată de ideea continuumului şi a spectrelor. Corelaţia cu alte tulburări psihotice funcţionale (endogene) nu este încă suficient clarificată, iar problemele pe care le ridică patologia schizo-afectivă, cea delirant persistent neschizofrenă şi mai ales primul episod de psihoză, rămân în actualitate. În plus, însăşi conceptul de psihoză, pentru care schizofrenia a fost considerată un prototip, se află sub focul dezbaterilor de „deconstrucţie" şi reconceptualizare de către echipele ce elaborează DSM-V şi ICD-10.

Ţinând seama de cele menţionate, cartea nu se limitează strict la schizofrenie, ci abordează corelaţia acesteia cu alte stări psihotice. Mai ales problema primului episod de psihoză apare ca fiind de mare actualitate.

Cartea a fost elaborată de membrii Clinicii Psihiatrice Timişoara, în care interesul pentru psihozele funcţionale s-a manifestat încă din 1985, continuând şi în prezent. Autorii cărţii au comunicat şi publicat rezultatele cercetărilor în plan naţional şi internaţional.

Capitolele cărţii tratează aspectele esenţiale ale problemelor, fără pretenţie de exhaustivitate. Intenţia este de a integra cunoştinţele tradiţionale şi actuale în orizontul noilor direcţii de cunoaştere.

Mulţumim pentru redactare d-nei Jeni Blajovan.

Ienciu Monica Romoşan Felicia Lăzărescu Mircea

Istoricul conceptului de schizofrenie

Istoric

Schizofrenia este o importantă tulburare de care se ocupă psihiatria, poate cea mai semnificativă boală a acestei specialităţi. Istoria conceptului acestei boli e interesantă din multe motive. Astfel, s-a pus întrebarea dacă ea a existat înainte de sec. XIX, fapt ce ar deosebi-o de manie, depresie, obsesionalitate, paranoidie etc. Apoi, conceptul de schizofrenie nu a fost unitar în cursul secolului XX. În sfârşit, există o istorie recentă, care ridică problema reconceptualizării bolii.

Istoria clasică începe cu circumscrierea de către Kraepelin, la Clinica din München, a unei boli pe care, în ediţia a patra a tratatului său, o denumeşte „demenţă precoce", redescoperind o formulare mai veche a lui Morel. (1) Kraepelin reuneşte catatonia lui Kahlbaum, hebefrenia lui Haeker şi demenţa paranoidă – descrisă de el – într-o unică boală, caracterizată prin debut la vârstă precoce şi o evoluţie deficitară care afectează predominant funcţiile cognitive, conducând la o deteriorare demenţială specială („vesanică"). Al doilea moment semnificativ îl constituie apariţia în 1911 a cărţii lui Bleuler, care lucra la Spitalul Bürgöltzi, lângă Zürich, intitulată *Demenţia Praecox, oder die Gruppe der Schizophrenien*. Deşi referinţa la boala circumscrisă de Kraepelin e explicită, decupajul şi interpretarea sunt altele. În prim-plan nu mai e pusă deteriorarea cognitivă demenţială – Bleuler a comentat şi forme uşoare, simple sau latente de schizofrenie –, ci un concept psihopatologic, cel al fragmentării, pentru care el introduce neologismul grecesc „schizis", termenul german fiind cel de „spaltung". Bleuler consideră că aspectul primar al bolii nu îl constituie simptomele „productive", ca delirul şi halucinaţiile, ci dezorganizarea disociativă a psihismului, a cărei principale manifestări au fost, ulterior, rezumate prin „cei patru A": Autism, Ambivalenţă, Afect neadecvat, Asociaţii de idei

relaxate. Această dezorganizare a funcţiilor psihice superioare ar permite „eliberarea” (în sensul doctrinei lui Jackson) a unor conţinuturi ale inconştientului, manifestate prin delir halucinator. În această interpretare Bleuler a fost influenţat de psihanaliză, prin tânărul Jung care a lucrat la Bürgöltzi şi a fost elev şi adept al lui Freud. Boala descrisă de Kraepelin şi cea descrisă de Bleuler s-au acoperit doar parţial una pe alta, în cursul răspândirii conceptului de schizofrenie în Europa şi lume.

Conceptele utilizate de cei doi psihiatri – în afară de denumirea de schizofrenie – se sedimentaseră în cadrul psihopatologiei descriptive observaţionale realizată în sec. XIX în azilele de psihiatrie (2). Demenţa s-a impus ca desemnând o deterioare cognitivă, care se produce predominant la vârsta a treia şi are un substrat organic. Dar „demenţa vesanică” din schizofrenie se manifestă ca o perturbare cognitivă diferită de demenţa organică. Instalarea precoce a acestei „demenţe” se corela şi ea cu o idee venită din secolul XIX, cea a degenerescenţei, concept cultivat de psihiatria romantică. La fel, noţiunea de „disociaţie” era comentată în psihopatologie cu diverse înţelesuri clinice, între care şi cel de „stări disociative de conştiinţă”, direcţie care s-a şi păstrat în descrierea histeriei. Dar sensul dat de Bleuler termenului, mai ales prin ambivalenţă şi „autism” (noţiune inventată de el), a pus o amprentă asupra disociaţiei schizofrene.

E de reţinut şi faptul că Bleuler, comentând formele uşoare şi latente de schizofrenie, a deschis calea ideii de continuum şi de spectru schizofren. Această idee a avut şi un răsunet în epocă, Kretschmer (3) comentând pentru schizofrenie – şi, în paralel, pentru bipolar şi epileptic – forme de tranziţie de la normalitate şi genialitatea schizotimă, până la tulburarea de personalitatea schizoidă şi boala clinică schizofrenă.

Expansiunea conceptului de schizofrenie, în Europa, a fost progresivă. După Germania şi Elveţia, Franţa a adoptat noţiunea de schizofrenie, dar predominant în varianta lui Bleuler. Prima carte a scris-o Minkowski (4), care a lucrat cu Bleuler şi a încercat chiar să dezvolte ideea de autism. Această poziţionare au avut-o constant francezii până la sintezele din anii ’70 ale lui Ey (5). În Franţa, delirul halucinator persistent a fost tot timpul considerat o altă boală decât schizofrenia.

La mijlocul sec. XX se mai notează contribuţia scandinavă a lui Langfeld (1937) care diferenţiază între o schizofrenie nucleară, ce afectează structura personalităţii printr-o marcată depersonalizare şi derealizare; şi, pe de altă parte, o tulburare schizofreniformă la apariţia căreia participă deseori factori stresanţi, are coloratură afectivă, durează mai puţin şi prezintă un prognostic bun. Această prezentare prefigurează diferenţierea ce o va adopta DSM-III între schizofrenie şi tulburarea schizofreniformă.

Kraepelin a fost invocat în cursul sec. XX ca un autor ce a polarizat domeniul psihozelor endogene între schizofrenie şi psihoza maniaco-depresivă. Această interpretare nu corespunde întru totul realităţii, deoarece psihiatrul de la München a admis separat şi delirul cronic sistematizat, paranoia şi parafrenia. Iar între cele două boli de bază menţionate a indicat forme intermediare, exact în sensul în care Kasanin a definit ulterior tulburarea schizoafectivă. Ceea ce nu a comentat însă suficient Kraepelin a fost domeniul psihozelor scurte şi tranzitorii, pe care psihiatria franceză l-a descris încă din sec. XIX ca „boufé delirante". Entitate care s-a impus apoi tot timpul alături şi distinct de schizofrenie şi delirul halucinator cronic. În Germania, o cazuistică similară a fost comentată de continuatorii lui Wernike, mai ales de Kleist şi Leonhard (6). Ultimul se ridică autoritar împotriva spiritului nivelator clinic, pe care l-au impus continuatorii lui Kraepelin, propunând împărţirea psihozelor endogene în fazice, cicloide şi sistematice. Descrierile sale clinice sunt mult mai variate decât cele tradiţionale, mai ales în domeniul psihozelor cicloide. Schizofrenia e considerată ca fiind sistematică şi nesistematică, iar în cadrul tulburărilor fazice sunt comentate şi depresia monopolară şi mania monopolară.

În acest context se cere menţionată contribuţia lui Schneider. (7). Acesta publică după al Doilea Război Mondial, tot la München, o listă cu 10 „simptome de prim rang" (comentatorii oscilează între 9 şi 12 simptome) (a se vedea Tabelul I), a căror prezenţă, în lipsa unei suferinţe organice, ar indica, prin ele însele, schizofrenia (acestea au fost publicate iniţial în „Nervenartzt", dar răspândirea internaţională se produce după război). Aportul lui Schneider a fost important, dar, aşa cum subliniază Berrios (8), el se înscrie într-o „istorie discontinuă a schizofreniei". Schizofrenia,

identificată pe baza simptomelor de prim rang, se intersectează doar parţial cu schizofrenia lui Kraepelin sau cu cea a lui Bleuler. Schneider nu introduce un criteriu de durată sau evolutiv pentru schizofrenie, ca şi Kraepelin, şi niciun context clinic mai precis. De fapt reconstituirea cazuisticii, considerată de Schneider drept schizofrenie, arată că ea cuprindea cazuri de parafrenie, paranoia, psihozele marginale ale lui Kleist etc. De altfel, şi în prezent, simptomele de prim rang Schneider sunt identificate ca prezente în toate tipurile de psihoze funcţionale neschizofrene. Actualmente se acordă importanţă duratei, intensităţii, interpretării şi contextului sindromatic al acestor simptome, pe când Schneider folosea în diagnosticul de schizofrenie doar intuiţia clinică.

– voci care comentează	O voce halucinatorie comentând propriile acţiuni la persoana a treia
– voci care discută sau argumentează	Două sau mai multe voci halucinatorii care discută sau argumentează aspecte ale sinelui intim (owner)
– sonorizarea gândirii	A auzi propriile gânduri ca sonore
– inserţia gândirii	Inserţia de către o sursă exterioară a unor gânduri ce nu mai sunt resimţite ca proprii
– retragerea gândirii	Retragerea gândurilor din minte de către o forţă străină
– înregistrarea gândirii	Experienţa că propriile gânduri sunt înregistrate astfel încât sunt accesibile altora
– controlul voinţei	Experienţa că propria voinţă e controlată de forţe exterioare
– controlul acţiunii	Experienţa că actele executate de propriul corp sunt acţiuni ale unei agenţii exterioare şi nu ale propriului sine
– pasivitate somatică	Funcţiile corporale sunt controlate de către influenţe străine
– percepţia delirantă	Atribuirea unei semnificaţii total neadecvate unei percepţii normale

Tabel 1. Simptomele de prim rang Schneider (după Liddle) (9)

Psihiatria britanică a preluat conceptul de schizofrenie în tradiţia sa continentală compozită, incluzând simptomele de prim rang Schneider. Dar, cu precizarea că, în schizofrenie, acestea trebuie să fie „interpretate" delirant, paranoid, în corelaţie cu delirul de supraveghere şi de referinţă. Importanţa simptomelor de prim rang Schneider s-ar datora valorii lor discriminative.

În SUA, conceptul de schizofrenie a fost larg şi lax, datorită dominaţiei psihanalizei şi a concepţiei „reactive" impusă de Adolf Mayer. Această laxitate a făcut ca, în perioada anilor '60, '70, mişcarea antipsihiatrică, ce s-a afirmat şi în Europa, să aib[o intensitate deosebită în SUA, schizofrenia fiind principalul cadru nosologic disputat. Acest fapt a determinat o serie de luări de poziţie după 1970, menite să asigure psihiatriei şi studierii schizofreniei un loc sigur printre ştiinţele medicale. Rezultatul s-a concretizat în apariţia în 1980 a DSM-III.

În anii '70 ai sec. XX, în perioada premergătoare apariţiei DSM-III, în SUA au avut loc câteva evenimente ştiinţifice în ceea ce priveşte schizofrenia. În 1972 au apărut criteriile de cercetare a şcolii din St. Luis (Feighner et al) (10), care selectau, după principii expuse în prealabil de Robins şi Guze, 14 entităţi clinice, pentru care erau expuse criterii provizorii selective de circumscriere; şi care erau propuse pentru a fi validate prin studii prospective multicentru. Delimitarea schizofreniei implica: – cel puţin 6 luni de evoluţie fără remisiune şi fără simptome afective preeminente: – două grupe de criterii dintre care unul simptomatic, constând din prezenţa a cel puţin unul din 2 clase: a) idei delirante sau halucinatorii neasociate cu perplexitate sau cu o dezorientare semnificativă; b) dificultăţi de comunicare ca urmare a lipsei de comunicare logică şi comprehensivă a discursului (în caz de mutism, se impune o decizie diferită). Al doilea criteriu se referă la prezenţa a cel puţin 3 din următoarele: celibatar, adaptare socială şi profesională prealabilă mediocră; antecedente familiale de schizofrenie; absenţa alcoolismului şi abuzului de droguri; apariţia bolii înainte de 40 de ani. Aceste criterii restrictive şi care preselectează o cazuistică orientată spre cronicitate au fost utilizate pentru studierea unor cazuri nucleare, de referinţă. Se poate remarca că pentru diagnosticul de schizofrenie e suficient ca

pacientul să prezinte sau simptome halucinator delirante sau simptome dezorganizante; această opţiune se va menţine în criteriile DSM-III-IV, permiţând selectarea unor loturi paralele, unele halucinator delirante şi altele cu dezorganizare. Au apărut apoi, în SUA, multe încercări de operaţionalizare criteriologică a schizofreniei, aşa cum sunt (11): indexul schizofrenic New Haven, criteriile lui Taylor şi Abrams, criteriile de cercetare (Research Diagnostic Criteria – RDC) care reluau mai nuanţat proiectul St. Luis utilizând o scală specială pentru simptomatologie (SADS – Spitzer & Endicott – 1977). Această simptomatologie şi altele, care le-au urmat, propuneau pentru circumscrierea schizofreniei criterii care nu se suprapun întru totul între ele.

Până la apariţia DSM-III se desfăşurase, începând cu 1973, şi studiul internaţional pilot al OMS asupra schizofreniei (International Pilot Study of Schizophrenia – IPSS) (12), în 10 ţări, studiu care a folosit o listă de simptome din care cele ale lui Schneider jucau un rol important. S-a folosit un manual, PSE-9, care conţinea definiţii pentru simptome, un interviu semistructurat pentru aplicare şi un sistem computerizat, CATEGO, pentru prelucrarea datelor. Studiul OMS indica faptul că schizofrenia e o boală prezentă peste tot pe glob, o psihoză serioasă, o boală a umanităţii.

Data apariţiei DSM-III, 1980, poate fi considerat un moment de bilanţ pentru psihiatrie în general, incluzând schizofrenia (13). În DSM-III şi apoi în DSM-IV, tulburările psihice sunt circumscrise prin definiţii operaţionale ce conţin criterii de includere şi excludere; un număr minim din itemi sunt necesari pentru ca un diagnostic pozitiv să fie prezent. Tulburările sunt prezentate ca entităţi sau categorii suprapersonale a căror prezenţă la individ trebuie investigată şi, dacă e găsită, afirmată. Se acceptă comorbidităţi. Nu se acceptă conceptul de psihoză „endogenă”, iar termenul de „psihotic” e vag definit, în mare prin simptome caracteristice schizofreniei, în primul rând delirurile, halucinaţiile şi dezorganizarea verbală şi comportamentală severă. Tulburarea bipolară – vechea psihoză maniaco-depresivă a lui Kraepelin – nu mai e considerată psihoză, episoadele maniacale şi depresive putând eventual prezenta „aspecte” psihotice. S-a acceptat ulterior o tulburare

schizo-afectivă, care nu e clar definită longitudinal, dar se înţelege că ea se poate manifesta sub formă de episoade distincte de episoadele afective cu delir necongruent. În DSM-III-IV, diagnosticul se face pe 5 axe, pe axa 2 plasându-se tulburările de personalitate, între care e menţionat un tip schizoid şi unul schizotipal. Durata de sub 6 luni caracterizează tulburarea schizofreniformă, cea peste 6 luni, schizofrenia propriu-zisă. În simptomatologie, accentul e pus pe manifestările pozitive, în primul rând pe delir (bizar) şi pe halucinaţii; e, totuşi, menţionată şi dezorganizarea în vorbire, gândire şi comportament. Simptomatologia negativă e considerată ca mai importantă în afara episodului productiv, dar intră în calculul duratei episodului. Evoluţia e înţeleasă cu tendinţă la recăderi şi stări defective psihice şi sociale.

Viziunea lansată în DSM-III a fost reluată şi dezvoltată în ediţiile ulterioare DSM-IV şi DSM-IV-TR, fiind, în prezent, în pregătire DSM-V. Ea a fost adoptată şi de OMS în ICD-10 (1992); şi se menţine în principiu pentru noua versiune ICD-11, în pregătire. Circumscrierea schizofreniei, în ultimele decenii, a avut la bază aceste două instrumente de diagnostic.

Istoria recentă a schizofreniei gravitează în jurul câtorva teme:

a) Conceperea dimensională a schizofreniei ca o combinare de simptome pozitive şi negative. Aceasta s-a dezvoltat după 1980 în psihiatria anglo-saxonă. Ea apare prima dată explicit în cartea lui Wing şi Brown, *Institutionalism and schizophrenia* din 1970 (14). Autorii susţineau şi demonstrau că simptomele negative sau deficitare pot fi accentuate şi întreţinute de hospitalism, de substimularea psihosocială; deşi, deficitul de spontaneitate, intenţionalitate şi sociabilitate pragmatică e o componentă bazală a bolii. Iar suprastimularea psihosocială peste o anumită limită, poate reactiva sau agrava simptomele pozitive halucinator delirante, care reprezintă cealaltă componentă de bază a schizofreniei. În 1980, Crow (15) a lansat ideea schizofreniei de tip I, predominant organică şi cronică, ce se manifestă prin simptome deficitare şi se însoţeşte de lărgirea ventricolilor laterali; şi schizofrenia de tip II ce se manifestă prin simptome predominant productive şi ar fi urmarea unei hiperfuncţii dopaminergice în cortextul limbic, corectabilă prin neuroleptice. Generalizarea internaţională a acestei

partajări s-a realizat prin elaborarea de către Andreasen (16), (17), a două scale de evaluare separate, una pentru simptomele negative, cealaltă pentru simptomele pozitive, ultima cuprinzând şi mare parte din simptomatologia dezorganizantă a lui Bleuler şi simptomele de prim rang Schneider. Partajarea între simptome pozitive şi negative a fost apoi unanim acceptată. Dar, în jurul anilor '90 ai sec. XX, cercetătorii au acordat o importanţă tot mai mare unei a treia dimensiuni. Analizele factoriale ale simptomatologiei schizofreniei, abordată într-o perspectivă dimensională, au sugerat o dimensiune dezorganizantă cognitivă (Liddle) (18) distinctă de cea pozitivă (a distorsiunii realităţii prin delir halucinator) şi cea negativă (a cărui centru ar fi sărăcia psihomotorie). Aceste trei dimensiuni rămân centrale pentru simptomatologia schizofreniei, reflectându-se şi în instrumentul de evaluare cantitativă a simptomatologiei psihozelor, cel mai utilizat în prezent care e PANSS. Perspectiva dimensională a schizofreniei este dezbătută şi în cadrul actualului proiect DSM-V. Pe lângă abordarea globală, ea implică şi una centrată pe cele trei sindroame ale schizofreniei: delirant (paranoid), negativ (anafectiv) şi dezorganizant (cognitiv comportamental).

b) Descrierea iniţială a schizofreniei şi primele studii s-au făcut pe o populaţie azilară, fapt ce implică o preselecţie şi efectele secundare induse de instituţionalism. În ultimul timp se au în vedere schizofrenii care trăiesc în comunitate, ceea ce modifică ponderea şi pregnanţa simptomatologiei şi domeniile de interes în ceea ce priveşte depistarea şi îngrijirea. Astfel, în prezent există preocupări sistematice pentru faza prodromală şi pentru plasarea şi analiza primului episod de psihoză în perspectivă longitudinală. De asemenea, există un interes crescut nu doar pentru terapie, ci şi pentru reabilitarea psihosocială vocaţională, pentru calitatea vieţii şi susţinerea comunitară.

În aceeaşi perioadă în care s-a lansat DSM-III, adică în anii '80 ai sec. XX, s-a impus şi doctrina vulnerabilitate/stres, care a fost concepută, iniţial special pentru schizofrenie, de către Spring şi Zubin (19). Conform acesteia se cere avută în vedere vulnerabilitatea personalistică şi accentuarea acesteia înainte de apariţia unui prim episod clinic. În acest sens a crescut interesul pentru perspectiva genetică şi developmentală, pentru cumulul

de factori ce pot acţiona prenatal, perinatal şi postnatal pentru markerii de vulnerabilitate, factorii declanşatori şi cei ce favorizează recăderile. Studierea persoanelor vulnerabile a atras atenţia şi asupra familiilor schizofrenilor. Studiile şcolii din Bonn (20) au arătat vulnerabilităţi psihice, exprimate prin trăiri subiective detectabile prin interviu, cu mulţi ani înainte de apariţia bolii. În ultimii ani şi în prezent se desfăşoară ample proiecte de cercetare, de orientare cognitivistă şi fenomenologică, pentru clarificarea particularităţilor psihice ale persoanelor vulnerabile.

c. În corelaţia cu tendinţa actuală de înţelegere a nosologiei psihiatrice în perspectiva spectrelor maladive – care combină perspectiva categorială cu cea dimensională luând în considerare şi terenul personalistic şi familia – a fost adus în discuţie, pentru cercetare, „spectrul schizofren". Acesta a fost abordat din mai multe unghiuri:

– Într-o înţelegere restrânsă, spectrul schizofren include pe lângă schizofrenie, tulburarea schizotipală, tulburarea de personalitate schizoidă şi persoanele normale marcate de „schizotaxie" (Meehl) (21). Simptomatologia din aceste clase este inventariată la rudele de rangul întâi, avându-se în vedere şi problema vulnerabilităţii biologice, prezenţa unor markeri biopsihici. Această înţelegere a spectrului schizofren ridică problema interferenţei cu spectrul autist, mai ales pentru formele dezorganizant negative. Această problemă nu e tranşată şi se află în prezent în plină dezbatere, mai ales, deoarece personalităţile schizoide se înscriu clar în acest spectru. O înţelegere puţin mai largă a spectrului schizofreniei ar include şi psihozele delirante persistente, inclusiv cele halucinatorii, înţelese prin zona lor de tranziţie spre schizofrenie (cu prezenţa simptomelor de paranoidie schizofrenă).

– Într-o înţelegere mai largă apare în discuţie interferenţa dintre spectrul schizofren şi spectrul afectiv, de obicei înţeles ca spectru bipolar (22). Legătura ar face-o episoadele schizo-afective, şi cele afective cu delir incongruent şi psihozele acute şi tranzitorii. În acest sens apare problema „continuumului psihotic" (23), implicându-se astfel întreaga arie a psihozelor endogene.

d) Una din problemele în plină dezbatere actuală este cea a relaţiei schizofrenie/psihoze (24). Conceptul de psihoză s-a constituit

în sec. XIX vizând o serie de tulburări psihice grave, ce necesită sprijin şi internare. În prima parte a secolului XX, odată cu creşterea interesului pentru etiopatogenia bolilor psihice, tradiţionalele tulburări „psihotice” au fost împărţite în funcţie de condiţionare: – patologie organic cerebrală; – stări toxice şi general maladive; – reacţii faţă de stres psihosocial intens. În raport cu aceste situaţii, a rămas o clasă de psihoze considerate „endogene” sau funcţionale, pentru care se bănuia o etiopatogenie cel puţin parţial organic cerebrală, care însă nu putea fi decelată. În sistematica lui Kraepelin, schizofrenia, boala maniaco-depresivă, paranoia şi parafrenia erau incluse în acest cadru, fapt ce s-a perpetuat până la apariţia DSM-III. DSM-III (1980) utilizează termenul de „psihoză” doar adjectival, în înţeles de tulburare „psihotică”. Fără a se formula o definiţie explicită, Glosarul manualului DSM-IV-TR listează simptome ce sunt considerate ca psihotice, enumerând delirul, halucinaţiile necriticate, stările de pronunţată dezorganizare ideoverbală, comportamentală şi cele catatonice. Dar acestea erau tocmai manifestările specifice schizofreniei pozitive. S-a introdus astfel o neclaritate între principalele manifestări schizofrene şi calificativul de psihotic. În acest context, schizofrenia negativă – care, bine analizată, are şi simptome dezorganizante – apare ca nepsihotică. Ea este şi tratată ca atare în unele ediţii ale manualului Kaplan (1999), realizându-se o simetrie cu tulburările afective: aşa cum tulburarea bipolară se poate manifesta cu sau fără simptome psihotice, la fel şi schizofrenia ar avea manifestări ce nu pot fi etichetate psihotice. Problema este amplu dezbătută în cadrul revizuirilor în vederea DSM-V (25) şi ea e în acord cu conceptul de spectru schizofren, care se întinde în direcţia schizotipiei şi schizotaxiei. În acest context se aşteaptă o definiţie mai clară şi operaţională a conceptului de „psihoză”, distinctă explicit de conceptul de schizofrenie şi aplicabilă în toată psihiatria, inclusiv la capitolele tulburărilor induse de substanţe sau condiţionate organic.

e) Un alt aspect al istoriei recente a schizofreniei se referă la înţelegerea ei în perspectivă evoluţionistă, ca un preţ plătit pentru rapida dezvoltare a creierului social. De peste două decenii, Crow (27) susţine

ideea că, în cadrul celor aproximativ un milion de ani cât a durat antropogeneza, ultimii 150.000 de ani au avut o importanţă deosebită pentru dezvoltarea limbajului articulat şi a creierului social, fapt corelat cu asimetria interemisferică şi cu cromozomii sexuali. În dezvoltarea psihismului specific uman, detectarea intenţiilor celorlalţi a fost un factor de selecţie adaptativă esenţial, necesar pentru asigurarea alianţelor cooperative şi coordonarea acţiunilor. Se consideră că pentru om coordonarea socială era mai importantă adaptativ decât dezvoltarea capacităţilor individuale de obţinere a resurselor şi de apărare, ceea ce a dus la o rapidă dezvoltare a creierului social. Cooperarea se bazează, desigur, pe comunicarea lingvistică, dar şi pe cea nelingvistică, care permite înţelegerea intuitivă a intenţiilor celuilalt în situaţie – capacitatea de „mentalizare" sau ToM – pe inhibiţia pulsiunilor agresive şi pe controlul acţiunilor, prin intermediul funcţiilor executive, în contextul unei normativităţi suprapersonale. Dezvoltarea rapidă a acestor funcţii ar fi lăsat loc liber erorilor de copiere şi selectare. O bună sinteză informaţională în aceste direcţii cu ierarhizarea şi ordonarea informaţiilor după importanţă, este şi ea o funcţie recentă a psihismului uman; şi astfel, fragilă.

Ipoteza evoluţionistă a fost dezvoltată în ultimii ani de multe echipe de cercetare care analizează felul în care recentele achiziţii filogenetice ale psihismului uman sunt fragile, atât prin transmiterea genetică, cât şi prin specificul speciei om de-a realiza dezvoltarea creierului până la finalul programat în afara uterului, într-un mediu social cu un intens bombardament informaţional. Schizofrenia e interpretată de unii autori ca un preţ plătit pentru ampla dezvoltare a creierului social în ultimii 150.000 ani.

f) O problemă, care continuă să apară intermitent în dezbatere, este dacă schizofrenia, ca boală, a existat şi înainte de sec. XIX. Analiza cazuistică de arhivă nu impune pregnant acest fapt, dacă schizofrenia nu e redusă la o psihoză halucinator delirantă obişnuită şi la catatonie. Au fost aduse în discuţie argumente ca: o mutaţie la nivelul funcţionării creierului social odată cu epoca revoluţiei industriale şi informatice; modificarea de înţelegere şi afirmare a persoanei umane, care, din această perioadă, trebuie să se manifeste mai autonom şi

responsabil în mijlocul agorei vieţii sociale; creşterea, în ultimele două secole, a bombardamentului informaţional şi a competiţiei sociale etc. Desigur, nu e vorba de a accepta apariţia unei noi boli psihice. Discuţia se poate purta în legătură cu faptul că dezvoltarea recentă a socio-culturii occidentale a adus, în prim plan, un tip şi un nivel de solicitări, de pretenţii de performanţe, care pot evidenţia mai bine unele vulnerabilităţi psiho-cerebrale latente, pe care dezvoltarea filogenetică şi istorică a creierului şi psihismului uman le-a făcut posibile. Heterogenitatea tabloului clinic al schizofreniei, constând din intersecţia mai multor macrosindroame, e şi azi constatată, la fel ca la descrierea iniţială a bolii. De aceea, nu e exclus ca tabloul clinic să varieze parţial în funcţie de parametrii ce caracterizează socio-cultura. Problema care se pune nu e de a descoperi caracteristicile ultime ale unei boli ascunse, care a existat la fel de când omul a devenit om, ci de a clarifica ce structuri funcţionale psihice adaptative sunt perturbate în acest caz, şi în ce modalitate, expresivitatea fenotipică a acestor perturbări putând varia, până la un punct, cultural.

Probabil nu se va renunţa complet la conceptul categorical de schizofrenie, aşa cum propunea, la un moment dat, Bentall, în numele dimensionalităţii (29). Dar, orice concept se utilizează în prezent, în cercetare şi în practică, dublat de parametrii de caracterizare operaţională explicită. Schizofrenia are nevoie de aşa ceva încă de pe acum, mai ales în intersecţia ei cu conceptul de psihoză. Dezbaterea pe aceaşi temă se află în plină desfăşurare (25).

Schizofrenia, aşa cum s-a decantat ea în cursul istoriei psihiatriei şi cum e analizată în prezent, ocupă un loc special în cadrul acestei specialităţi.

În concluzie, istoria schizofreniei continuă să se scrie. Tulburarea nu e riguros definită în marginile ei. Dar zona sa nucleară e unanim acceptată şi recunoscută ca o patologie proprie, ce poate fi identificată, diagnosticată şi cercetată. Schizofrenia, în specificul ei, se diferenţiază de alte psihoze endogene printr-o dezorganizare logico-semantică specifică şi prin ancorarea unui subiect neasertiv într-o instantă abstractă a logosului. Patologia afectivă are o importantă componentă corporal biologică (pe parametrii inhibiţie/dezinhibiţie şi biopsihoritmicitate),

în spatele problematizării psihopatologice a valorii sinelui, în relaţia sa cu lumea. Relaţionarea interpersonal socială, gestionată de creierul social, joacă un rol central în patologia delirantă (şi halucinatorie) neschizofrenă, în care subiectul e interesat de poziţionarea sa în raport cu alţii, în marginea unor preocupări ce derivă din probleme situaţionale concrete (gelozie, boală, persecuţie). În schizofrenie, pe lângă această distorsionare a relaţiei cu alţii, predominent pe diagrama intim public (cu teme de referinţă, supraveghere, transparenţă, influenţă) întâlnim un deficit major de sinteză, de coerenţă centrală ierarhizată, în instanţa logosului, cu trăirea într-un univers de abstracţii vagi şi depersonalizante.

Bibliografie

1. Postel J, Quetel CI. *Nouvelle histoire de la Psychiatriei.* Toulouse: Ed.Privat, 1983.
2. Berrios GE. *The history of mental symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century*. University Press, 1996.
3. Kretschmer E. *Le structure du corp et le caractere*. Paris: Ed.Payor, 1930.
4. Minkowski E. *Schizophrenia*. Bucureşti: Ed.Trei, 1999.
5. Ey H, Bernard P, Brisset CH. *Manual de psychiatrie*. Paris: Ed.Masson, 1978.
6. Leonhard K. Classification *of Endogenous Psychoses*, 5-th edition. Irvington Publishers, 1979.
7. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, 15 Aufl.Stuttgart, New York: Georg Thieme, 2007.
8. Berrios GE. Schizophrenia: a conceptual history. In: Gelder MG, Andreasen NC, Lopez Ibor Jr. Gedder JR (Eds). *New Oxford Textbook of Psychiatru*. Oxford University Press, 2009:567-571.
9. Liddle PF. Descriptive clinical feature of schizophrenia. In Gelder MG, Andreasen NC, Lopez Ibor Jr. Gedder JR (Eds). *New Oxford Textbook of Psychiatru*. Oxford University Press, 2009:567-571.
10. Feighner JP, Robins EG, Guze E et al. Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Arch of Gen Psychiat,* 1972.
11. Hardy-Bayle MC, Olivier V, Sarfati V, Chevalier JF. *Contemporaines de la clinique des troubles schizophreniques*. Encycl.Med.Chir.Elsevier Paris, Psychiatrie, 1996:37-282-A-20.
12. Sartorius N, Leff J, Jablenski et al. The International pilot study of schizophrenia: Five-year follow up findings. In: Hafner H, Gatt, WF, Janzarik W (Eds). *Search for the causes of schizophrenia*. Heidelberg, Springer Verlag, 107-113, 2000.
13. Sadler JZ. *Value and psychiatric diagnosis*. Oxford University Press, 2005.
14. Wing JK, Brown GW. *Institutionalism and schizophrenia. A comparative study on three mental hospitals (1960-1968)*. Cambridge University Press, 1970.

15. Crow JT. The two syndromes concept: origin and current status. *Schizophr Bull* 1985;11:471-485.
16. Andreasen NC. *Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS).* Iowa City: University of Iowa, 1984.
17. Andreasen NC. *Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City, IA:University of Iowa; 1983.
18. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A reexamination of the positive negative dichotomy. *Brit J Psychiat* 1987; 151:145-151.
19. Zubin J, Spring B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *Journal Abnorm Psychosis* 1977;88:103-126.
20. Huber G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. *Nervenartzt*. 1983;54:23-32.
21. Meehl PE. Schizotaxia revisited. *Arch Gen Psychiat* 1989; 46:935-944.
22. Marneros A, Akiskal HS (eds). *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press, 2007:299.
23. Marneros A, Andreasen MC, Tsuang MT (eds). Psychotic Continuum. *Springer Verlag*. 1995:167.
24. Lăzărescu M. Conceptul actual de psihoză. *Psihiatru.ro* 17 (2);2009:13-21.
25. Taminga CA, Sirovotka PJ, Regier DA, van Os J. Deconstructing Psychosis. Refining the Research Agenda for DSM-V. *American Psychiatric Publishing*, Washington DC, 2010.
26. Fuji D, Ahmad I. *The spectrum of Psychotic Disorders*. Cambridge University Press, 2007.
27. Crow TJ. A Darwinian approach to the origins of psychosis. *Brit J Psychiat*, 1995; 167:12-25.
28. Brüne M. Schizophrenia – an evolutionary enigma? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2003;28:41-53.
29. Burns JK. *The descent of Madness. Evolutionary Origins of Psychosis and the Social Brain.* Routledge, 2007.

Epidemiologia schizofreniei

Datele epidemiologice sunt utile, în primul rând, pentru a evalua magnitudinea problemei pe care o ridică o boală, în cazul nostru, schizofrenia, într-un loc şi timp determinat; precum şi în viitorul previzibil. Şi, în consecinţă, pentru a avea un ghid în alocarea resurselor necesare asistării şi tratării ei. În al doilea rând, ele sprijină clarificări în ceea ce priveşte etiopatogenia tulburării. În schizofrenie, aceasta este plurifactorială astfel încât, dacă boala apare mai frecvent la persoane expuse anumitor condiţii, se poate infera că acestea participă la cumulul factorilor extragenetici, de mediu, care o condiţionează. Epidemiologia participă astfel la o mai bună cunoaştere şi înţelegere a bolii şi sugerează direcţii de acţiune.

În mod tradiţional, epidemiologia studiază: incidenţa, prevalenţa, comorbiditatea, mortalitatea. De asemenea, ea are în vedere factorii demografici ai sexului, vârstei şi reproductibilităţii şi alte particularităţi ale celor predispuşi. Sunt studiate şi aspecte socio-culturale, privitor la zone cu incidenţă şi prevalenţă crescută şi redusă, factori socio-economici, raportul urban/rural, relaţia cu industrializarea şi migraţia etc. Un alt set de probleme, urmărite în cazul epidemiologiei schizofreniei, se referă la teren: noxe şi suferinţe ce acţionează prenatal, perinatal şi în cursul vieţii; precum şi la caracteristici individuale care se manifestă înainte de debutul bolii într-un mod semnificativ crescut în raport cu media populaţiei (1, 2, 3, 4, 5).

Cercetarea epidemiologică e corelată cu identificarea cazurilor, fapt ce depinde de definiţie, eşantioane şi instrumente de ridicare a datelor. Toate acestea comportă aspecte speciale în cazul schizofreniei.

Aspecte metodologice

Identificarea cazurilor s-a făcut prin diverse metode care, toate, au avantaje şi dezavantaje: detecţia în populaţia clinică, cercetarea populaţională în teren (metoda „din uşă în uşă") şi studiul unor cohorte formate pe baza anului de naştere. Evidenţele medicale obişnuite nu înregistrează toate cazurile existente, 10-20% nefiind internate sau în contact medical actual. Informaţiile sunt mai bune dacă se cumulează mai multe registre de cazuri bine organizate, care funcţionează mult timp în zone geografice stabile şi bine cunoscute. Cercetarea în teren, prin consultaţii directe, e dificilă şi cere personal calificat; ea s-a realizat în unele ţări scandinave. Se poate aborda populaţia generală dintr-o zonă sau eşantioane semnificative ale acesteia. Dacă e abordată doar o comunitate restrânsă, rezultatele pot fi nesemnificative pentru alte comunităţi. Se mai utilizează şi metoda testării unei populaţii largi prin tehnici de screening; iar în a doua fază, sunt studiate direct şi detaliat cazurile problematice. Studiul cohortelor anuale, dacă e bine organizat, e util pentru evidenţierea unor factori de risc specifici.

Concepţia diagnostică e importantă, deoarece în funcţie de ea un caz poate fi înregistrat sau nu. Studiul anglo-american din anii 60 a arătat ce mare diferenţă poate fi între specialişti în evaluarea schizofreniei, diagnosticul medicilor englezi fiind mult mai restrictiv. Primul studiu mai riguros a fost făcut de OMS în anii 70 în 10 ţări din 4 continente folosind instrumentul PSE-9-CATEGO, în care schizofrenia nucleară se defineşte mai ales prin simptomele de prim rang Schneider. Ulterior s-au folosit criteriile din DSM-III-IV şi ICD-9-10. Totuşi, concepţia despre schizofrenie a cercetătorilor, chiar bazându-se pe aceste sisteme de diagnostic poate fi mai largă sau mai îngustă. În epidemiologie nu se înregistrează doar cazurile nucleare ci şi cele marginale. Ca instrumente s-au folosit interviuri complet structurate (DIS pentru DSM-III R/IV) şi CIDI pentru ICD-10) care pot fi aplicate şi de nespecialişti, având astfel o marjă de eroare mai mare. Si interviuri semistructurate ample, care se aplică de specialişti şi au o înaltă fidelitate. Aşa e PSE-SCAN elaborat pentru ICD-10 şi SCID pentru DSM-III-R. Acestea sunt însă extrem de laborioase şi costisitoare.

Un alt aspect metodologic se referă la eşantionare şi la caracteristicile demografice generale ale populaţiei abordate, cum ar fi natalitatea, durata medie de viaţă, statusul socio-economic, asigurarea cu servicii de sănătate etc.

Identificarea cazurilor e corelată, în primul rând, circumscrierii sau definiţiei bolii. Încercări de evaluare epidemiologică a schizofreniei s-au făcut din prima jumătate a sec. XX, prin studiile lui Luxemburger (1928), Klempera (1939), Essen-Möller (1956), Heynall (1996), folosindu-se diverse metodologii. Ansamblul cercetărilor clasice şi recente permite o viziune destul de adecvată privitoare la epidemiologia schizofreniei. Deşi, multe probleme continuă să rămână deschise.

Prevalenţa, incidenţa şi riscul de boală

Prevalenţa se defineşte ca numărul de cazuri la 1000 de persoane cu risc, prezente în populaţie la un moment dat sau într-o perioadă dată. Prevalenţa punctiformă evidenţiază cazurile ce prezintă simptome active la o dată anumită. Pentru stabilirea prevalenţei reale ea se cere completată cu informaţii despre episoadele anterioare. Se mai pot utiliza evidenţele medicale şi registrele de cazuri. Studiile din ultimele 6 decenii indică o prevalenţă între 1,4 şi 4,6 la 1000 de persoane cu risc. O prevalenţă de 2,3 ori mai ridicată decât rata regională sau naţională a fost găsită în unele zone izolate din Finlanda şi Croaţia. La cealaltă extremă, o cvasiabsenţă a schizofreniei, corelată cu o înaltă rată a depresiei, a fost găsită la izolatul hutteriţilor din South Dakota – SUA. O prevalenţă redusă a fost raportată şi la unele populaţii insulare din Pacific. Două evaluări riguroase, făcute în Taiwan şi separate de 15 ani, în care s-au produs schimbări sociale, au arătat că, în acest interval, deşi morbiditatea mentală a crescut în ansamblu, prevalenţa schizofreniei a scăzut de la 2,1 la 1,4, la 1000. Rezultatele studiului NIMH-ECA din SUA, care au indicat o prevalenţă mult mai mare decât media, au fost comentate critic din punct de vedere metodologic.

Incidenţa se referă la numărul de cazuri noi, ce apar anual într-o populaţie definită, la 1000 de persoane cu risc. Ea este dificil de stabilit în schizofrenie din cauza debutului insidios, a perioadei de prodrom şi a

nedepistării cazurilor. Incidenţa poate fi, totuşi, aproximată prin cazurile ce se internează şi, mai ales, prin cele ce ajung la un prim contact cu serviciile medicale sau echivalente. În acest sens sunt utile evidenţele serviciilor de specialitate, dacă o zonă este bine acoperită din acest punct de vedere; precum şi registrele de cazuri ce funcţionează timp îndelungat. Mai există o dificultate care constă în definirea largă sau restrictivă a schizofreniei. Sinteza a 17 studii, efectuate până în 1997, indică o incidenţă între 0,17 şi 0,54, la 1000 de persoane/an. Studiile ce au utilizat criterii restrictive arată o incidenţă de 3 ori mai mică decât cele ce au folosit criterii largi. O altă metaanaliză a 27 de studii, efectuate între 1985 şi 1997, arată o medie a incidenţei de 0,2, cu oscilaţii între 0,04 şi la 0,58 la 1000 de persoane. Cercetările au metologii diferite. Problema incidenţei este însă importantă pentru că ea poate evidenţia factori ambientali care influenţează apariţia tulburării, consideraţi ca intervenind în etiopatogenie.

Riscul morbid reprezintă probabilitatea ca un individ, născut într-o anumită populaţie, să facă boala, dacă e urmărit toată perioada de risc a bolii, care, pentru schizofrenie, e considerată cea dintre 15 şi 44 (sau 54) ani. Aceasta este evaluată la 1%.

Comorbiditatea, în schizofrenie, e importantă. Pe primul loc se plasează: abuzul de substanţe: alcool, stimulante, benzodiazepine, halucinogene şi antiparkinsoniene. Consumul de alcool a fost întâlnit în anul ce precede internarea la 57%, iar consumul de droguri (predominent cannabis şi cocaină) la 24-41% din pacienţi. Mai ales consumul de cannabis a atras atenţia în ultimul timp. El exacerbează simptomele, poate precipita recăderile şi e un predictor semnificativ nefavorabil pentru evoluţie, la bilanţul de la 2 ani. Înainte de debutul oficial prin internare, nu e clar însă în ce măsură acest consum e secundar simptomelor ce progresează, determină sau accentuează – precipită simptomatologia. Sau e condiţionat de factori etiopatogenici comuni cu boala. Fumatul este de 2,3 ori mai frecvent la schizofreni decât în populaţia generală. S-a discutat privitor la posibilitatea ca el să fie determinat de faptul că nicotina ameliorează unele deficite neurocognitive şi trăiri senzoriale speciale, prin interacţiunea între receptorii nicotinici şi sistemul glutamatergic şi dopaminergic, acţionând ca un fel de automedicaţie.

Bolile somatice sunt frecvente şi deseori insuficient tratate, parţial din cauza dezinteresului şi izolării pacienţilor. Există o susceptibilitate crescută la infecţii, în special la tuberculoză, o rată mai mare decât media pentru diabet, arterioscleroză şi ischemie cardiacă ideopatică. Şi la fel pentru boli genetice rare ca porfiria şi boala celiacă. În schimb, s-a constatat o rată mai scăzută de artrită reumatoidă.

Se întâlneşte o frecvenţă crescută a unor tulburări dismorfice minore. S-a mai notat asocierea cu calcifierea ganglionilor bazali, stenoza apeductului lui Sylvius, agenezia corpului colos şi hemiatrofie cerebrală.

40-80% dintre pacienţii cu schizofrenie spitalizaţi şi 20-43% dintre cei din ambulator au, la data evaluării, o boală somatică.

Mortalitatea, în schizofrenie, a fost constant înregistrată ca fiind crescută în raport cu populaţia generală. Majoritatea studiilor indică o creştere a acesteia cu 2,6%. Ea este mai mare la bărbaţi, prin accidente şi suicid. Speranţa de viaţă e mai redusă cu 20%, faţă de populaţia generală, mai redusă la bărbaţi. În schimb, e redusă mortalitatea prin cancer, probabil prin neatingerea vârstei la care această boală e mai frecventă.

Cea mai comună cauză de deces e suicidul evaluat la 9,6 la bărbaţi şi la 6,8 la femei. Suicidul se întâlneşte la fel de frecvent sau mai des decât în depresia majoră. Printre factorii care accentuează riscul de suicid la cei bolnavi de schizofrenie se numără: sexul masculin, vârsta tânără, evoluţia bolii cu multe recăderi, existenţa conştiinţei deteriorării, comorbiditatea cu consumul de substanţe şi întreruperea medicaţiei. Riscul e deosebit de mare la cei ce au mai avut tentative.

Fertilitatea e scăzută şi la bărbaţi şi la femei, fapt confirmat prin mai multe studii. Pe de o parte, intră în joc redusul contact interpersonal, rata crescută a celor necăsătoriţi – mai ales bărbaţi – şi divorţul frecvent. Dar, chiar în cuplul stabil, fertilitatea e redusă, inclusiv la bărbaţi. În ultima perioadă, unele studii indică creşterea fertilităţii la femeile cu schizofrenie. Boala se transmite însă constant, în ciuda acestei fertilităţi scăzute, probabil prin intermediul rudelor sănătoase, adaptate şi performante.

Vârsta şi sexul. Există o concordanţă a observaţiilor şi cercetărilor care plasează majoritatea debuturilor de schizofrenie între 15 şi 45 (54) de ani; cu toate că se acceptă posibilitatea apariţiei bolii şi în afara

acestor limite. La bărbaţi, debutul e mai precoce, între 0 şi 24 de ani şi evoluţia este mai nefavorabilă. La femei există un vârf al debutului în jur de 30 de ani şi o evoluţie clinică şi socială mai favorabilă. Odată cu creşterea vârstei, raportul se inversează, debutul tinzând să fie tot mai frecvent la femei. În familiile cu mai mulţi membri afectaţi nu există o deosebire între bărbaţi şi femei privitor la vârsta debutului. În India, raportul femei/bărbaţi este inversat.

Unele studii au constatat creşterea riscului pentru schizofrenie odată cu creşterea vârstei tatălui.

Particularităţi premorbide. Se constată la pacienţii ce ajung să fie afectaţi de schizofrenie: o mai redusă dezvoltare a QI, performanţe cognitive, academice, profesionale şi sociale mai reduse, o structură caracterială caracterizată printr-o redusă asertivitate, hiperemotivitate, impulsivitate sau răceală afectivă, relaţii sociale stabile reduse. Rata căsătoriilor şi a stabilirii unor relaţii interpersonale stabile e scăzută la ambele sexe în raport cu media înainte de debutul bolii, predominent la bărbaţi. Bărbaţii sunt mai frecvent celibatari.

Toate datele epidemiologice indică o afectare care precede cu mult debutul bolii, fapt concordant cu teoria neurodevelopmentală.

Epidemiologia şi etiopatogenia schizofreniei

Epidemiologia e importantă pentru relevarea factorilor ce pot interveni în etiopatogenia multifactorială şi cumulativă, a schizofreniei. Intervenţia factorilor genetici e indiscutabilă, dar transmisia se face nedominant şi implică multe gene. Există însă evident o agregare familială cu risc semnificativ crescut pentru copii, mai ales dacă ambii părinţi sunt bolnavi şi pentru fraţi. Riscul pentru gemenii monozigoţi e evoluat, în medie, la 50%. Toate datele indică însă intervenţia unor factori suplimentari. Studierea evoluţiei gemenilor adoptaţi nu a clarificat suficient problema. Datele epidemiologice, relevate de unele cohorte particulare, au atras atenţia asupra unor factori speciali de mediu, care intervin în vulnerabilizarea cazurilor, în creşterea circumstanţială a vulnerabilităţii, favorizând declanşarea episodului sau recăderilor.

Observaţiile şi studiile în această direcţie s-au cumulat din diverse direcţii, datele existente şi cercetarea putând fi grupate în două clase.

A. Factorii care cresc riscul pentru schizofrenie, acţionând direct asupra individului biologic în cursul ontogenezei.

B. Factorii ecologici care cresc riscul pentru schizofrenie prin caracteristicile ambianţei socio-umane.

În ambele clase constatările epidemiologice sunt doar un prim pas pentru elaborarea unor ipoteze interpretative. Cercetările s-au făcut în diverse momente şi locuri cu variate metodologii, utilizând sau nu loturi martor şi referindu-se la definiţii ale schizofreniei uzuale în circumstanţele respective. Datele existente sunt însă importante pentru programele viitoare de cercetare.

Factori vulnerabilizanţi ce acţionează asupra individului biologic

În această direcţie s-au evidenţiat influenţe ce acţionează în perioada intrauterină, perinatală şi postnatală.

Prenatal s-au constatat corelaţii cu sezonul naşterii, cu stări infecţioase, nutriţia şi suferinţele mamei gestante.

Infecţia gripală în timpul sarcinii a fost adusă în discuţie după ce s-a constatat că există un procent crescut dintre schizofrenii care se nasc – în emisfera nordică – în lunile de trecere de la iarnă la primăvară. Faptul se corelează cu o expunere a mamei, în trimestrul doi al sarcinii, la infecţii virale. Studii mai ţintite s-au impus după ce s-a constatat, în Finlanda, o rată crescută a schizofreniei la cei născuţi după epidemia de gripă din 1957. Relaţia a fost confirmată ulterior. S-a stabilit că riscul cel mai mare este dacă mama contractează o gripă în jurul lunii a 6-a de sarcină. În cazul în care gripa e contactată în primul sau al treilea trimestru de sarcină riscul e de 4 ori mai mic. În trimestrul doi se petrec unele faze speciale ale maturării neuronale. Observaţiile sunt concordante cu teoria neurodevelopmentală a perturbării migrării ulterioare a neuronilor şi a realizării conexiunilor interneuronale finale. S-a avansat şi ipoteza unui virus lent, care se poate reactiva în adolescenţă. De asemenea s-a discutat acţiunea neurotoxică a unor

neuraminidaze, precum şi intervenţia anticorpilor antigripali materni. Nu s-au exclus nici efectele nespecifice ale infecţiei.

Pe lângă infecţia gripală au fost studiate şi incriminate alte infecţii materne: rubeola, toxoplasmoza gondi, herpes.

Studii puţine, dar riguroase au arătat că persoanele cu schizofrenie au o neobişnuită rezistenţă sau susceptibilitate la bolile autoimune. De exemplu, artrita reumatoidă se întâlneşte rar în schizofrenie. S-a demonstrat şi o corelaţie între schizofrenie şi boli autoimune ca: tulburări tiroidiene, diabet tip I, boala celiacă.

O altă corelaţie s-a evidenţiat între schizofrenie şi diverse suferinţe materne din timpul sarcinii sau probleme corelate naşterii; faptul e valabil pentru cazurile ce au o încărcătură genetică. Dintre suferinţele materne s-au adus în discuţie, prin argumente epidemiologice, mai multe aspecte:

– probleme nutriţionale; faptul a fost comentat în urma foametei din Olanda, din timpul războiului;

– complicaţii ale sarcinii (preeclampsie, diabet), complicaţii ale naşterii (asfixie, atonie uterină, travaliu dificil ce necesită cezariană); suferinţe ale mamei care condiţionează anomalii fetale (greutate mică la naştere, circumferinţa scăzută a craniului). Ansamblul acestor condiţii a fost găsit ca şi crescând riscul pentru schizofrenie la cei marcaţi genetic. Mai mulţi autori au considerat că factorul principal este hipoxia şi că e vorba de o „cale finală comună de afectare relativ nespecifică";

– s-a mai cercetat, ca factor ce ar putea creşte riscul pentru boală, masa fetală a mamei; a atras atenţia mai ales obezitatea, cu eventualitatea utilizării de amfetamine.

O concluzie generală ar fi că diverse suferinţe prenatale şi perinatale ar creşte riscul de boală la cei marcaţi genetic.

Există şi studiile în care apariţia bolii a fost corelată cu un traumatism cranian la vârsta adultă, debutul fiind la 1-2 ani după acesta.

Factorii de ecologie umană

Studiile epidemiologice au relevat frecvenţa crescută a schizofreniei în diverse contexte sociale. Se pot menţiona:

– *Clasa socială.* Încă din 1930 s-a evidenţiat o frecvenţă crescută a bolii la populaţia dezavantajată economic. Faptul a beneficiat de două

interpretări: – sărăcia condiţionează condiţii precare pentru perioada intrauterină, naştere şi dezvoltare; amplifică stresorii psihosociali, fapt ce favorizează boala; – în zona socială cu nivel scăzut economic se agregă persoanele neperformante. Constatările macroeconomice mai vechi au făcut loc unor cercetări mai individualizate şi analitice, deoarece ambele ipoteze pot juca un rol. Există studii care indică existenţa unui nivel socio-economic crescut la părinţii celor ce manifestă schizofrenie şi trăiesc la un nivel socio-economic redus.

– *Vecinătatea*. Studii de psihiatrie socială de la jumătatea secolului XX au indicat faptul că, în oraşe, procentul schizofrenilor e mai mare în zonele cu densitate mare şi relaţii interpersonale reduse. Persoanele ce trăiesc în cartiere aglomerate stau de obicei singure, nu au familie şi prieteni şi suportă presiunea drogurilor. Aceste aspecte le diferenţiază de persoanele ce locuiesc în cartiere rezidenţiale. Nu ar fi vorba doar de condiţiile de viaţă corelate cu un nivel economic mai scăzut, ci şi de un mediu care cultivă indiferenţa şi substimularea psihosocială. Această ambianţă poate agrava predispoziţia spre schizofrenie; dar poate şi selecta persoanele care preferă izolarea.

– *Emigrarea şi statutul de străin*. Frecvenţa crescută a schizofreniei printre emigranţi a atras atenţia după studiul lui Odegn (1931) care indică o frecvenţă mult mai mare a bolii printre norvegienii plecaţi în SUA decât la cei rămaşi acasă. A fost invocat stresul şi izolarea socială la care sunt supuşi emigranţii. Dar şi o preselecţie, în sensul că cei ce emigrează sunt mai ales cei care nu se adaptează suficient în mediul lor nativ şi nu preferă ordinea şi stabilitatea. Studii mai recente la afrocaraibienii din Marea Britanie au indicat o rată crescută la emigranţi, dar mai ales în a doua generaţie. Faptul trimite în plan secund ipotezele menţionate, rămânând în discuţie totuşi problema aculturaţiei şi a rejecţiei discriminatorii; desigur, pe lângă mulţi alţi factori vulnerabilizanţi biologic, ca expunerea la boli ce nu sunt frecvente în ţara de origine. Problema emigrării se pune însă în prezent altfel, mobilitatea populaţională crescând mult în ultimele decenii, perfecţionându-se şi canalele de adaptare mai rapidă şi uşoară la noi parametri culturali.

– *Rezidenţa urbană* s-a dovedit a se corela cu mai multe cazuri de schizofrenie decât cea rurală. Studii mai analitice au arătat că importanţă

semnificativă are nu atât rezidenţa în momentul apariţiei bolii, ci şi cea a naşterii şi locului în care subiectul a petrecut primii 15 ani de viaţă. Şi din această perspectivă, în mediul urban se întâlneşte mai multă schizofrenie decât în cel rural.

– *industrializarea* în ţările în curs de dezvoltare s-a dovedit că e corelată cu creşterea ratei bolii. De fapt, studiile OMS remarcau o rată mai scăzută a schizofreniei în ţările neindustrializate prin comparaţie cu cele din Europa şi America; dar cu o frecvenţă mai mare a psihozelor scurte şi tranzitorii şi a celor afective. Din această perspectivă pot intra în discuţie atât particularităţi biopsihologice etnice, cât şi modele culturale şi sociale.

Datele epidemiologice ce rezultă din studierea ambianţei sociale sunt sugestive, dar necesită interpretări. La fel ca în cazul noxelor ce acţionează asupra individului corporal (a organismului, a creierului) se cere ţinut seama de plurifactorialitatea etiopatogenică a bolii. Ca remarcă generală se poate reţine faptul că suprasolicitările prin stres şi adaptare pot favoriza manifestarea bolii; şi că pot funcţiona stretegii sau mecanisme de agregare în anumite segmente sociale a celor predispuşi la schizofrenie sau a celor cu manifestări subclinice sau defective.

Epidemiologia poate colecta date sugestive asupra factorilor de mediu, extragenetici, care pot vulnerabiliza creierul în cursul ontogenezei. Precum şi a factorilor de mediu social ce pot favoriza vulnerabilizarea, apariţia, exprimarea sau agregarea bolii. Între aceşti doi poli interveni însă, constant şi fundamental, structura propriului psihism centrat de un sine – „self" – conştient, care se manifestă printr-o continuă asertare şi evaluare în mijlocul vieţii sociale, utilizând – conştient şi preconştient – variate mecanisme de adaptare şi apărare. Caracteristicile individuale precum şi particularităţile relaţionărilor interpersonale proxime, reţeaua socială proximă, şi în primul rând, cea familială, acţionează continuu, la nivel intim în multiple modalităţi: formativ, educativ, stimulant şi structurant, protectiv şi prin filtrarea stresorilor, solicitant etc. Desigur, subiectul şi ambianţa proximă a familiei se influenţează şi se modelează reciproc, printr-un continuu proces de feedback şi feed-before.

Asupra acestor aspecte epidemiologice nu se poate exprima.

Bibliografie

1. Eaton WW, Chuan-Yu Chess. Epidemiology. În: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. *Textbook of Schizophrenia*. The American Psychiatric Publishing. Washington DC, London, England, 2006:17-37.
2. Jablenski A, Epidemiology of schizophrenia. În: Gelder MG, Andreasen NC et all. *New Oxford textbook of Psychiatry*. Oxford University Press, 2009:385-597.
3. Brown AS, Bresnahan M, Suner ES. Schizophrenia: Environmental Epidemiology. În: Kaplan *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincot Williamns & Wilkins, 2005:1371-1381.
4. Patel JK, Pinols DA, Breier A. Schizophrenia and Other Psychoses. În: Tasman A et al. *Psychiatry*. Third Edition, Wiley-Blackwell, John Wiley&Sons, 2008:1201-1281.
5. Ladea M.Schizofrenia. În: Prelipceanu D *Psihiatrie Clinică*. Bucureşti: Ed.Medicală, 2011:351-45.

ETIOPATOGENIA SCHIZOFRENIEI

Generalităţi

Există, în istoria şi în actualitatea modelării schizofreniei, teorii care permit afirmarea *multifactorialităţii* în ce priveşte cauzalitatea, evoluţia şi expresia semiologică.Chiar dacă de la Kraepelin încoace, cercetătorii au încercat să izoleze precis markeri neurobiologici (cu siguranţă însoţiţi de entuziasmul dat de progresul tehnologic), datele arată eterogenitate a rezultatelor şi o participare mai mult sau mai puţin consistentă a factorilor non-biologici. Conceptul de leziune neurodevelopmentală statică şi/sau de proces cerebral degenerativ în schizofrenie poate fi greşit, fapt susţinut de studii ce arată reversibilitate în evoluţie până la nivel de morfologie cerebrală (1). Aceeaşi ambiguitate sau, mai bine zis, incompletitudine se poate observa în ce priveşte zona mai specifică a geneticii schizofreniei. Deşi identificarea clară a genelor schizofreniei a eşuat până acum, ipoteza genetică e puternic investită. Discursul comun al cercetătorilor este similar cu cel în cazul bolilor „complexe”: un număr mare de gene, cu efecte mărunte, combinate cu factori de mediu, răspunde de etiologie, chiar dacă pentru etiologia psihotică lipseşte suportul experimental (2).

Toate aceste date par să conducă la ipoteza multifactorialităţii în ce priveşte participarea etiologică şi participarea semiologică.

În continuare vor fi prezentate 3 mari teorii etiopatogenice: teoria biologică, teoria psihosocială şi teoria vulnerabilitate/stres.

Bibliografie

1. Falkai P. *A desperate search for biomarkers in schizophrenia. What is going wrong?* World Psychiatry, 2011,10:1.
2. Klar A.J.S. *A proposal for re-defi ning the way the aetiology of schizophrenia and bipolar human psychiatric diseases is investigated*. J Biosci 2010; 35 (1):11–15.

Etiopatogenie biologică

Schizofrenia este considerată o boală cu etiopatogenie multifactorială implicând mai multe gene ce interacţionează cu factorii ambientali. Factorii biologici cunoscuţi ca intervenind în etiopatogenia schizofreniei sunt reprezentaţi de gene ce cresc riscul de a dezvolta boala, precum şi de o serie de modificări anatomice, histologice şi biochimice la nivelul unor structuri corticale şi subcorticale ce realizează circuite importante în procesarea cognitivă. Genele implicate în etiopatogenia schizofreniei codifică proteine cu rol în neurodezvoltare şi în funcţionalitatea sinapsei cerebrale. Aceste gene sunt situate în regiuni cromozomiale care codifică şi sinteza moleculelor semnal ale sistemului imunitar (interleukine/citokine). De asemenea, trebuie subliniat faptul că între sistemul nervos central (SNC) şi sistemele imunitar şi endocrin există strânse relaţii reciproce.

În prezent, importanţa factorilor biologici în etiopatogenia schizofreniei a devenit preponderentă, lăsând în plan secundar rolul factorilor psihologici şi sociali. Cu toate acestea, tratamentul schizofreniei, deşi bazat pe administrarea medicaţiei antipsihotice, nu va fi niciodată eficient dacă vor fi ignorate intervenţiile psihosociale. Calitatea relaţiei terapeutice cu pacientul schizofren şi familia acestuia influenţează semnificativ aderenţa la tratament.

O dezbatere interesantă este măsura în care schizofrenia apare secundar tulburărilor de neurodezvoltare şi/sau este urmarea neurodegenerării. Murray şi colaboratorii au propus o clasificare neurodevelopmentală a schizofreniei în forme congenitale şi forme care apar la adult. Formele congenitale apar mai frecvent la bărbaţi, din cauza tulburărilor de neurodezvoltare, prezintă modificări structurale cerebrale şi afectare cognitivă, au debut precoce şi prognostic prost. Cazurile cu debut la adult sunt mai frecvente la femei, prezintă evoluţie episodică cu simptomatologie pozitivă şi au etiopatogenie asemănătoare tulburărilor afective (1).

Argumentele care susţin ipoteza afectării neurodezvoltării (2) sunt:

– prezenţa unor anomalii fizice minore;

– apariţia unor disfuncţii neurologice, cognitive şi comportamentale cu mult înaintea debutului bolii;

– evoluţie şi prognostic diferite comparativ cu bolile degenerative clasice;

– dilatare ventriculară şi volum cortical redus la debutul bolii;

– prezenţa unor anomalii ce privesc: numărul, densitatea şi morfologia neuronilor, precum şi a unor anomalii ale proteinelor implicate în funcţionalitatea sinapselor;

– absenţa post-mortem a semnelor neurodegenerării (absenţa astrogliozei).

Argumentele care stau la baza ipotezei neurodegenerării (3) sunt:

– evoluţia (naturală) progresivă a bolii trecând prin mai multe stadii: asimptomatic, prodromal cu mici bizarerii şi simptome negative subtile (adolescenţă), activ cu simptome pozitive şi negative evoluând episodic (adult tânăr), stabil cu predominanţa simptomelor negative şi disfuncţiilor cognitive (adultul matur);

– răspunsul diferit la tratament pe parcursul bolii: răspuns mai rapid şi cu remisiune bună a episodului la debutul bolii, respectiv răspuns lent la tratament şi remisiune parţială a simptomelor alături de apariţia simptomatologiei reziduale odată cu evoluţia bolii.

Ipoteza neurodezvoltării se bazează pe descoperirea asocierii între schizofrenie şi genele care codifică proteine implicate în controlul migrării neuronale şi al sinaptogenezei. Studiile efectuate pe copiii care mai târziu au dezvoltat schizofrenie au arătat că aceştia prezentau tulburări motorii, tulburări de limbaj şi de scris (4). Manifestările clinice ale bolii apar însă în adolescenţă sau la adultul tânăr, după un lung interval de latenţă de la încheierea neurogenezei. Apariţia simptomelor de boală după pubertate a fost explicată în diverse feluri:

1. Reducerea masivă a sinapselor în creier prin fenomenul de *pruning*. Aceste reorganizări sinaptice apar pe fundalul vârstei la care adolescentul trebuie să facă faţă unor exigenţe cognitive şi sociale mai mari decât până acum.

2. Mielinizarea cortexului prefrontal nu este încă încheiată şi cortexul prefrontal nu poate controla impulsivitatea caracteristică vârstei,

când adolescentul în faza de negare a valorilor familiale şi sociale este dispus să exploreze şi să experimenteze. Consumul de droguri stimulante sau halucinogene (inclusiv cannabis) este frecvent la tineri şi poate grăbi decompensarea psihotică la o persoană vulnerabilă.

3. Pubertatea este însoţită de modificări hormonale menite să pregătească organismul tânărului pentru reproducere. Hormonii sexuali au receptori în anumite formaţiuni ale sistemului limbic şi ale telencefalului bazal, structuri asupra cărora au o acţiune excitantă. Pentru a combate hiperexcitabilitatea limbică, organismul intervine modificând echilibrul între neuromediatorii inhibitori şi excitatori.

4. Involuţia pubertară a timusului poate demasca perturbări imune latente, vulnerabilizând tânărul spre infecţii virale şi parazitare sau spre autoimunitate.

Cu cât predispoziţia genetică este mai importantă, cu atât intervenţia factorilor de mediu (traumatisme perinatale, infecţii, autoimunitate) va fi mai mică. Invers, cu cât predispoziţia genetică este mai mică, cu atât rolul factorilor de mediu va fi mai important.

Genetica în schizofrenie

La baza diversităţii genomului uman şi a susceptibilităţii la boli stau SNP (*single nucleotide polymorphism*) şi CNV (*copy number variations*). CNV reprezintă deleţii sau multiplicări ale unor segmente de ADN aparţinând aceluiaşi cromozom. Consecinţa prezenţei CNV este că genele (care în mod normal există în doar două copii în genomul uman) se vor regăsi fie într-o singură copie fie, respectiv, în mai mult de două copii în genom. Deoarece CNV implică segmente de ADN mari (de la 1kb = 1000 de nucleotide, până la 1Mb), vor avea un impact fenotipic mai important decât SNP, unde modificările se rezumă doar la un singur nucleotid. SNP în schimb, sunt mai frecvente în genom şi au impact fenotipic atunci când interesează zone cromozomiale funcţionale, sau când efectele lor se cumulează. Prin urmare, importanţa CNV în etiopatogenia bolilor este mai mare decât a SNP. Un exemplu de CNV care creşte riscul de a dezvolta schizofrenie este deleţia 22q11.2.

Studiile genetice în schizofrenie au evidenţiat următoarele:

– studiile efectuate pe gemeni au arătat o rată de concordanţă substanţial mai mare la gemenii monozigoţi decât la gemenii dizigoţi. Discordanţa la gemenii monozigoţi a fost pusă pe seama penetranţei reduse în cadrul aceleiaşi diateze genetice sau pe seama cazurilor nongenetice (5). Cu toate acestea, procentele ratelor de concordanţă la gemeni diferă de la un cercetător la altul, rata de concordanţă la gemenii monozigoţi variind între 35% şi 58% (6). Aceste neconcordanţe îşi au însă importanţa lor. Astfel, cercetătorii care au găsit rate de concordanţă la gemenii monozigoţi ce depăşesc uşor 50% favorizează importanţa factorilor biologici în etiopatogenia schizofreniei, în timp ce aceia care obţin rate apropiate de 40% favorizează importanţa factorilor nonbiologici;

– studiile de adopţie (care încearcă să discrimineze între factorul genetic şi cel educaţional) au arătat un risc crescut de schizofrenie la rudele biologice ale copiilor adoptaţi provenind din părinţi schizofreni, faţă de riscul rudelor biologice ale copiilor adoptaţi ai căror părinţi biologici nu au fost schizofreni;

– studiile familiale au pus în evidenţă prezenţa schizofreniei la rudele pacienţilor schizofreni. Riscul rudelor de gradul I ale pacienţilor de a face schizofrenie este între 3 şi 7% (5). Riscul creşte dacă transmiterea se face atât pe linie paternă, cât şi pe linie maternă;

– Gottesman şi Bertelsen au observat faptul că atât urmaşii pacienţilor cu schizofrenie, cât şi urmaşii gemenilor monozigoţi sănătoşi ai pacienţilor cu schizofrenie au acelaşi risc de a dezvolta schizofrenie sau boli înrudite (7).

Au fost descoperite mai multe gene implicate în vulnerabilitatea de a face schizofrenie. Aceste gene codifică proteine cu rol în neurodezvoltare, în transmisia sinaptică sau în autoimunitate. Neurodezvoltarea implică migrarea neuronală şi sinaptogeneza. În cursul procesului de migrare, neuroblaştii din care se vor dezvolta interneuronii corticali GABAergici migrează tangenţial, sub acţiunea unei proteine numită neuregulină, în timp ce neuroblaştii din care se vor dezvolta neuronii glutamatergici corticali migrează radial stratificându-se sub acţiunea reelinei. Semaforinele de clasă 3 resping neuroblaştii destinaţi cortexului cerebral, nepermiţând acestora migrarea spre ganglionii bazali. Odată ajunşi în straturile corticale genetic

predestinate, neuroblaştii se vor matura transformându-se în neuroni care vor emite procese expansive, din care se vor dezvolta dendritele şi axonii. Aceştia din urmă vor suferi un proces de elongaţie şi orientare înspre alţi neuroni cu care să facă sinapsă. Procesul sinaptogenezei necesită intervenţia mai multor tipuri de molecule, între care şi cele de ghidaj cum sunt, de exemplu, semaforinele. Migrarea neuroblaştilor şi elongaţia axonilor se realizează prin polimerizarea şi depolimerizarea unor structuri ale citoscheletului numite microtubuli. Acest proces depinde de o serie de proteine asociate microtubulilor, de tipul DISC-1 (*disrupted in schizophrenia-1*) sau GSK-3 beta (*glycogen synthase kinase 3* beta). Reelina influenţează activitatea GSK-3 β prin intermediul Akt/PKB (*protein kinase B*). Atât migraţia tangenţială, cât şi elongaţia axonilor sunt controlate de factori de creştere neuronală cum este, de exemplu, BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). În schizofrenie au fost identificate anomalii la nivelul genelor ce codifică neuregulina, DISC-1 şi BDNF. Expresia genelor pentru reelină şi semaforină 3A este redusă în schizofrenie. La fel, activitatea enzimei Akt 1 este redusă în schizofrenie, în timp ce activitatea enzimei GSK-3 beta este crescută (8).

În etiopatogenia schizofreniei au fost implicate disfuncţii ale unor neuromediatori precum dopamina, glutamatul şi GABA (*gamma aminobutiric acid*).

Funcţionalitatea unei sinapse depinde de mecanisme auto-reglatoare implicând:

– activitatea unor enzime care inactivează neuromediatorii (COMT, MAO, DAO) sau sintetizează neuromediatori (GAD);

– modificarea numărului de receptori postsinaptici (*downregulation*, *upregulation*);

– activitatea unor transportori veziculari şi sinaptici ai neuromediatorilor.

De exemplu, proteine ca disbindina (*dystrobrevin binding protein 1*), neuregulina şi DISC-1 sunt implicate în traficul receptorilor NMDA ai glutamatului la nivelul membranei postsinaptice (9). DAO A (*d–amino acid oxidase activator*) activează enzima DAO ce catabolizează D-serina. Aceasta din urmă este co-activator al receptorilor NMDA

glutamatergici. Gena pentru RGS4 (*regulator of G-protein signalling 4*) controlează funcţionarea receptorilor metabotropi ai glutamatului. DISC-1 controlează transportul veziculelor sinaptice de-a lungul microtubulilor până la butonul sinaptic. Disbindina controlează activitatea transportorului glutamatului în vezicula sinaptică. Neuregulina controlează receptorii Erb cu rol în creşterea mugurilor sinaptici.

Enzima COMT (*catechol-O-methyltransferase*) este implicată în catabolismul dopaminei sinaptice. În cortexul prefrontal pompele de recaptare ale dopaminei (transportorii dopaminei) se găsesc în cantităţi foarte mici. Datorită acestui fapt, eliminarea dopaminei din fanta sinaptică revine enzimei COMT. Gena care codifică enzima COMT se găseşte în regiunea 22q11.2. Deleţia 22q11.2 determină apariţia sindromului velo-cardio-facial (sindromul DiGeorge) şi creşte riscul de a dezvolta schizofrenie. Gena pentru COMT codifică două forme enzimatice care diferă la nivelul aminoacizilor metionină şi valină. Purtătorii variantei met-met au rezultate mai bune la testele pentru funcţiile cognitive decât purtătorii variantelor met–val sau val–val. Acest lucru se datorează probabil faptului că, la purtătorii met-met, activitatea enzimei care catabolizează dopamina scade cu 75% (3).

În cortexul prefrontal dorsolateral, a fost constatată o reducere a ARNm necesar sintezei enzimei GAD (*glutamic acid decarboxylase*). Această enzimă sintetizează GABA din glutamat.

O serie de gene implicate în sinteza interleukinelor sunt situate în regiuni cromozomiale apropiate sau identice cu regiunile în care se află gene implicate în schizofrenie:

– genele care codifică interleukinele IL-10, IL-19, IL-20, IL-24 sunt situate pe cromozomul 1, regiunea 1q32. Studiile genetice corelează regiunea 1q32-q42 cu schizofrenia. De asemenea, pe cromozomul 1 este situată şi gena pentru proteina DISC-1 (10);

– genele care codifică IL-1 sunt situate pe cromozomul 2. LRRTM1 (*Leucine-rich repeat transmembrane neuronal 1*) de pe cromozomul patern 2p12 este asociată cu schizofrenia şi dexteritatea (11);

– genele care codifică interleukinele IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13 şi GM-CSF sunt situate pe cromozomul 5 regiunea 5q23-35. Această

regiune este implicată în etiopatogenia schizofreniei şi bolii Crohn. Regiunea 5q11-13 este asociată cu un risc crescut pentru schizofrenie (13);

– genele care codifică TNFα, TNF beta şi limfotoxina beta sunt situate pe cromozomul 6. Pe acelaşi cromozom sunt situate genele pentru moleculele MHC (*major histocompatibility complex*) – regiunea 6p21.3 precum şi gene implicate în patogenia schizofreniei – regiunile 6p24-22 şi 6q13-26 (12);

– genele care codifică IFNα, IFN beta şi IFNω sunt situate pe cromozomul 9 în regiunea 9p22. Pe acelaşi cromozom sunt situate genele pentru receptorul glutamatergic de tip NMDA (12).

De asemenea, studiile efectuate pe gemeni monozigoţi au evidenţiat rate asemănătoare (40-60%) de concordanţă la gemenii monozigoţi între schizofrenie şi boli autoimune cum sunt boala Graves şi lupusul eritematos sistemic (13). Alte gene care conectează schizofrenia cu bolile autoimune sunt:

– gena pentru metilen tetrahidrofolat reductază (risc pentru poliartrită reumatoidă şi schizofrenie);

– gena pentru CTL1 (*cytotoxic T-lymphocyte response*) creşte riscul pentru schizofrenie, diabet de tip I, tiroidită autoimună şi poliartrită reumatoidă

Corelaţii anatomo-funcţionale

Studiile de neuroimagistică structurală şi funcţională au evidenţiat existenţa în schizofrenie a unor modificări ale volumului şi funcţionalităţii anumitor structuri cerebrale. Aceste modificări nu sunt nici necesare şi nici specifice schizofreniei. Ele nu apar la toţi pacienţii schizofreni, putând fi identificate şi la alte categorii de pacienţi cu tulburări psihice. De asemenea, aceste anomalii trebuie interpretate ţinând cont de efectele tratamentului medicamentos urmat de pacienţi. Cu toate acestea însă, este important de sesizat faptul că structurile ce prezintă modificări morfologice şi funcţionale sunt implicate în:

– funcţiile executive (organizare, planificare, automonitorizare, predicţie);

– filtrarea stimulilor senzoriali şi imaginativi;

– procesele motivaţionale;
– procesele asociative.

Astfel, se poate corela teoretic tabloul clinic al schizofreniei cu modificările anatomo-histologice şi funcţionale prezente la nivelul acestor structuri cerebrale: disfuncţii cognitive de tip executiv, tulburări de percepţie de tip halucinator, simptome negative şi disociaţie în plan ideaţional şi verbal. Cortexul prefrontal este o structură implicată în funcţiile executive, memoria de lucru şi gândirea abstractă (cortexul prefrontal dorsolateral), controlul impulsivităţii (cortexul orbitofrontal), motivaţie, atenţie şi afectivitate (cortexul prefrontal medial). Împreună cu ganglionii bazali (corp caudat, glob palid, nucleu accumbens) şi cu talamusul, cortexul prefrontal formează circuite reverberante cu rol în filtrarea stimulilor externi şi interni, cu rol asociativ (cortex prefrontal dorsolateral – capul nucleului caudat – globul palid intern – nucleul talamic ventral anterior – cortex prefrontal dorsolateral) şi motivaţional (cortexul prefrontal medial sau orbitofrontal medial – nucleul accumbens – globul palid ventral – nucleul talamic mediodorsal – cortex prefrontal medial sau orbitofrontal). Aceste circuite sunt supuse influenţelor provenite de la amigdală (centru emoţional) şi hipocamp (implicat în procese asociative şi mnezice) pentru ca opţiunile de răspuns, generate de cortexul prefrontal, să fie în acord cu stimulii importanţi din punct de vedere biologic (participarea amigdalei) şi în acord cu contextul (participarea hipocampului). Cerebelul este implicat atât în echilibru, tonus şi coordonarea motorie, cât şi în procesarea cognitivă. El intervine în rapiditatea cu care este comutată atenţia de pe o sarcină pe alta, în învăţarea prin condiţionare clasică (alături de amigdală şi hipocamp) şi în gândirea implicită (inconştientă).

La unii pacienţi schizofreni, cortexul prefrontal, girusul temporal superior, talamusul, amigdala şi hipocampul (mai ales cel stâng) prezintă volume mici, în timp ce corpul caudat stâng are un volum mai mare (14, 15). La nivelul cerebelului se constată o suprafaţă mai mică a vermisului (16). Atrofia hipocampului şi a corpului calos este însoţită de dilatarea ventriculară şi a cavităţii septum-ului pellucidum (17). Lărgirea ventriculară e prezentă încă de la debutul bolii şi a fost corelată

cu afectarea cerebrală la naştere, declinul cognitiv, simptomatologia predominant negativă şi un răspuns mai slab la tratament (6).

Studiile longitudinale au arătat un aspect deosebit de important: anomaliile structurale (mai ales lărgirea ventriculară stângă, reducerea bilaterală a volumului emisferelor cerebrale, îngustarea corpului calos şi modificările la nivelul cerebelului) apar devreme în cursul bolii, sunt progresive, variază individual şi nu pot fi puse în totalitate pe seama tratamentului medicamentos (18).

Histologic, au fost evidenţiate modificări ale numărului, localizării şi dimensiunilor unor neuroni situaţi în regiuni importante pentru procesele asociative (izocortex cerebral, hipocamp, cortex entorinal). De exemplu, s-a observat o localizare aberantă a unor neuroni în lamina II a cortexului entorinal, precum şi în substanţa albă neocorticală. Celulele pre-alfa din lamina II a cortexului entorinal sunt originea proiecţiilor glutamatergice către hipocamp şi primesc aferenţe dopaminergice. Unii neuroni din hipocamp şi din cortexul cerebral (stratul III) au dimensiuni mici ale corpului celular, o arborizaţie dendritică mai redusă şi o expresie diminuată a unor proteine implicate în transmiterea sinaptică (sinaptofizina, SNAP 25). De asemenea, s-a evidenţiat un număr mic de neuroni în nucleii talamici, mediodorsal şi pulvinar, precum şi reducerea numărului oligodendrogliilor. O ipoteză interesantă e bazată pe reintrarea oligodendrogliilor în ciclul mitotic (19) ducând la pierderea diferenţierii acestora cu hipofuncţionalitate şi iniţierea apoptozei. Afectarea oligodendrogliilor ce asigură mielinizarea axonilor influenţează viteza de conducere nervoasă alterând abilitatea de a face asociaţii între reţelele neuronale.

Densitatea interneuronilor parvalbumin – imunoreactivi este mică în cortexul prefrontal şi în hipocampul pacienţilor schizofreni şi e însoţită de diminuarea proiecţiilor sinaptice ale acestor neuroni (15, 6). Interneuronii parvalbumin – imunoreactivi sunt inhibitori (GABAergici) şi aparţin celulelor „în coşuleţ” şi „în candelabru” ce fac sinapse cu neuronii piramidali. Parvalbumina este o proteină care apare între luna a 3-a şi a 6-a a vieţii fetale.

Studiile de electrofiziologie, în schizofrenie, au pus în evidenţă reducerea sau întârzierea mecanismului de sincronizare temporală

neuronală prin unde gamma în schizofrenie (20). Deoarece sinaptogeneza la adult este redusă, un posibil mecanism care să susţină procesele asociative ar fi sincronizarea prin intermediul undelor gamma a reţelelor neuronale locale sau aflate la distanţă unele de altele. Acest proces depinde de activitatea interneuronilor GABAergici.

Studiile de neuroimagistică funcţională măsoară gradul de activare a structurilor cerebrale în timpul efectuării anumitor sarcini cognitive sau expunerii la stres emoţional. În aceste condiţii sunt măsurate modificările fluxului sangvin în aceste structuri sau modificarea consumului de glucoză reflectând starea metabolismului neuronal. Studiile de neuroimagistică funcţională au evidenţiat, la pacienţii schizofreni, reducerea cuplajului dintre cortexul prefrontal dorsolateral şi girusul temporal superior. Această reducere este mai accentuată atunci când pacienţii prezintă halucinaţii auditive (15). De asemenea, în timpul halucinaţiilor auditive, fluxul sangvin în talamus creşte bilateral. Activarea cortexului prefrontal este anormală atunci când pacienţii trebuie să îndeplinească sarcini în care sunt implicate funcţiile executive (15). Scăderea utilizării glucozei în cortexul frontal şi parietal a fost corelată cu simptomele negative (15). Iniţial, hipofuncţia cortexului prefrontal a stat la baza dihotomiei între simptomele pozitive şi negative din schizofrenie. Timothy Crow a reluat o veche ipoteză a lui Hughlings Jackson conform căreia simptomele pozitive nu sunt adevăratele simptome ale bolii, ci reflectă scoaterea de sub inhibiţie a formaţiunilor subcorticale (aparţinând sistemului limbic) ca urmare a afectării cortexului cerebral. Hipofuncţia cortexului cerebral generează adevăratele simptome ale bolii, care sunt simptomele negative. Studiile de neuroimagistică cerebrală, efectuate de Nancy Andreasen, au evidenţiat volume mai mici ale lobilor frontali la pacienţii schizofreni. S-a constatat însă, ulterior, că simptomele negative se corelează mai bine cu dimensiunile mai mici ale creierului în general şi nu cu dimensiunile mai mici ale lobilor frontali (21). Astăzi, noţiunea de hipofuncţie frontală a fost înlocuită cu cea a unui deficit de activare a cortexului frontal în timpul testării cognitive.

La nivelul cerebelului, metabolismul este redus (22). Nancy Andreasen, pornind de la dezorganizarea în plan cognitiv, afectiv şi comportamental

din schizofrenie, a propus ipoteza „dismetriei cognitive” prin analogie cu dismetria prezentă la pacienţii cu leziuni cerebeloase (23).

Ipotezele biochimice: dezechilibre între neuromediatori

Ipoteza dopaminergică în schizofrenie a apărut odată cu descoperirea neurolepticelor şi a modului în care acestea acţionau la nivelul SNC. În 1963, Arvid Carlsson arată că efectele terapeutice şi unele dintre efectele secundare ale neurolepticelor sunt urmarea acţiunii acestor substanţe pe sistemul dopaminergic. Drogurile stimulante, de tipul cocainei sau amfetaminelor, cresc cantitatea de dopamină în fanta sinaptică, putând produce simptome asemănătoare delirului paranoid din schizofrenie (efectul *parano*). Astfel, simptomele pozitive au fost considerate a fi rezultatul hiperfuncţiei dopaminergice în circuitul mezo-limbic, iar cele negative, rezultatul hipofuncţiei dopaminergice la nivelul circuitului mezo-cortical. Hipofuncţia dopaminergică corticală a fost corelată cu hipofuncţia lobului frontal. Conform ipotezei dopaminergice, efectele antipsihotice ale neurolepticelor se datorează blocării receptorilor dopaminergici D2 şi D3 în circuitul mezo-limbic, în timp ce agravarea simptomelor negative sub acţiunea neurolepticelor este rezultatul antagonismului dopaminergic pe care acestea îl exercită în cortexul prefrontal. De asemenea, ipoteza dopaminergică este indirect susţinută şi prezenţa simptomelor psihotice de tip schizofrenic la pacienţii cu coree Huntington (hiperactivitate dopaminergică) încă înainte de debutul acestei boli, în timp ce în boala Parkinson (deficit dopaminergic), fenomenele psihotice sunt rare, putând apărea secundar utilizării medicaţiei dopaminergice (6).

Apariţia antipsihoticelor atipice, care acţionează blocând dopamina în circuitul mezo-limbic şi stimulând eliberarea ei în circuitul mezo-cortical, a adăugat în ecuaţie încă un neuromediator, serotonina. Rolul său în apariţia simptomelor pozitive este susţinut de faptul că drogurile halucinogene de tipul LSD (dietilamida acidului lisergic) şi DMT (dimetiltriptamina) pot produce tulburări de percepţie prin agonism asupra receptorilor serotoninergici 5HT2A. Unele halucinogene sunt derivaţi metilaţi ai monoaminelor (catecolaminelor şi indolaminelor).

Ipoteza transmetilării, propusă de Stam şi colaboratorii, respectiv de Smythies şi Osmond (24), a fost bazată pe transmetilarea anormală a monoaminelor la pacienţii schizofreni. De asemenea, metionina, care este un aminoacid donor de grupări metil, poate inhiba competitiv aportul de triptofan spre creier, alterând aşadar metabolizarea triptofanului în serotonină/5 hidroxi triptamină (25).

Faptul că, antipsihoticele atipice nu agravează funcţiile cognitive, aşa cum o făceau antipsihoticele convenţionale, a fost pus pe seama antagonismului concomitent serotoninergic (5HT2A) şi dopaminergic al acestor psihotrope. În circuitele dopaminergice mezo-cortical, nigro-striat şi tubero-infundibular, antipsihoticele atipice antagonizează atât serotonina, cât şi dopamina. Serotonina inhibă dopamina, deci ,prin antagonizarea ei, eliberarea sinaptică de dopamină va creşte. Dopamina va intra în competiţie cu antipsihoticul pentru receptorii dopaminergici şi îi va ocupa. În schimb, în circuitul mezo-limbic, unde antagonismul serotoninei asupra dopaminei nu este important, antagoniştii dopaminei şi serotoninei nu accentuează hiperfuncţia dopaminergică preexistentă.

Anestezicele, de tipul fenciclidinei şi ketaminei, produc halucinaţii blocând receptorii glutamatergici NMDA. Acest fapt a adus în discuţie rolul deficitului de glutamat în patogenia simptomelor pozitive.

Ipoteza dopaminergică, în forma ei simplă, prezentată anterior, nu dă niciun indiciu în legătură cu posibila cauză a hiperfuncţiei dopaminergice. Studiile efectuate pe modelele animale ale schizofreniei (prin administrarea de fenciclidină sau prin perturbarea neurodezvoltării) au dus la apariţia unor ipoteze mai complexe. Una dintre acestea susţine că hiperfuncţia dopaminergică ar fi rezultatul activării anormale a hipocampului (26).

Cortexul prefrontal formează împreună cu nucleii limbici ai ganglionilor bazali (nucleul accumbens şi palidul ventral), respectiv cu nucleul talamic mediodorsal, circuite de reintrare cortico-strio-talamo-corticale. Aceste circuite au rol motivaţional. Neuronii glutamatergici ai cortexului prefrontal se proiectează în nucleul accumbens, care conţine neuroni GABAergici. Prin intermediul acestora

din urmă, cortexul prefrontal controlează neuronii glutamatergici talamo-corticali din nucleul mediodorsal al talamusului. Mecanismul inhibării neuronilor talamocorticali nu este clarificat. O posibilitate ar fi inhibiţia directă (3). O altă posibilitate ar fi stimularea neuronilor palido-talamici. De asemenea, inhibiţia s-ar putea face prin intermediul neuronilor reticulari talamici: neuroni striopalidali GABAergici – neuroni palido-talamici GABAergici – neuroni talamici reticulari GABAergici – neuroni talamocorticali (27).

Circuitul cortico-strio-talamo-cortical motivaţional e controlat de aria tegmentală ventrală (neuroni dopaminergici), de hipocamp (neuroni glutamatergici) şi de amigdală (neuroni glutamatergici). Dopamina eliberată de neuronii din aria tegmentală ventrală inhibă neuronii GABAergici din nucleul accumbens şi din palidul ventral, care nu vor mai putea inhiba neuronii talamo-corticali. În consecinţă, eficienţa filtrului talamic diminuă. Dacă circuitul cortico-strio-talamo-cortical este de tip perceptiv, atunci, prin diminuarea filtrului talamic, cortexul va fi bombardat cu informaţii mai mult sau mai puţin relevante, apărând simptomele pozitive (3) de tip halucinator.

Neuronii nucleului accumbens nu pot fi uşor stimulaţi. Pentru ca aceşti neuroni să descarce impulsuri la comandă corticală, ei trebuie mai întâi depolarizaţi de către hipocamp sau de amigdală. În acest fel, hipocampul modulează fluxul informaţional provenit din cortexul prefrontal (27), pentru a-l pune în acord cu contextul actual şi cu experienţa acumulată de individ în trecut. Aceasta este stocată în depozite mnezice neocorticale pe care hipocampul le poate accesa. Procesarea informaţiilor, fără a ţine cont de context şi de experienţa anterioară, ar putea sta la baza formării delirurilor. Amigdala depolarizează nucleul accumbens atunci când intervine un stimul important din punct de vedere biologic (28). Dopamina are rolul de a inhiba neuronii din nucleul accumbens. În aceste condiţii, cortexul cerebral poate activa neuronii din nucleul accumbens doar cu ajutor din partea hipocampului sau amigdalei. În situaţia excesului dopaminergic, apărut la nivelul sinapsei în urma administrării de amfetamine, hipocampul nu-şi va mai putea exercita efectul de facilitare a comenzilor corticale. La rândul ei, aria tegmentală

ventrală este controlată de impulsuri venite din hipocamp, amigdală, cortex cerebral şi habenulă. În schizofrenie, hipocampul ventral este hiperactiv inducând creştea numărului neuronilor dopaminergici care descarcă impulsuri spre nucleul accumbens (26). În condiţiile hiperfuncţiei dopaminergice, efectul facilitator al hipocampului pentru impulsurile corticale va diminua, lăsând amigdala să stimuleze nucleul accumbens. Astfel, comportamentul pacientului nu va mai fi motivat de un plan conceput în cortexul prefrontal şi modulat în funcţie de context de către hipocamp. Comportamentul va fi modulat de amigdală, adică de valenţele afective ale stimulilor (28). În acest fel, informaţiile vor fi procesate distorsionat: vor fi scoase din contextul lor, lipsite de validarea prin comparaţia cu experienţa anterioară şi prelucrate mai ales emoţional. Probabil că o asemenea procesare stă la baza convingerilor delirante.

Rolul acetilcolinei rămâne încă complex şi controversat. Procentul fumătorilor este mai mare în populaţia pacienţilor schizofreni 68%, faţă de populaţia generală 35% (29). Pacienţii schizofreni încep să fumeze înainte ca boala să debuteze, dar, odată cu primul episod psihotic, consumul de nicotină devine excesiv. Acest fapt, împreună cu relatările pacienţilor schizofreni, care susţin că fumează pentru a diminua simptomele de boală, au dus la ipoteza conform căreia, fumatul ar constitui la aceşti pacienţi un fel de „automedicaţie". De asemenea, s-a observat că prevalenţa fumatului este mai mare la pacienţii cu formele paranoidă şi dezorganizantă (hebefrenă) de boală (30). O posibilă explicaţie s-ar datora efectului de stimulare a receptorilor alfa 7 nicotinici prezenţi în cortex, hipocamp şi nucleii reticulari talamici. Aceşti receptori se găsesc pe neuronii GABAergici şi au rol în funcţiile cognitive şi în filtrarea informaţiilor. Neuronii colinergici din sept stimulează, prin intermediul receptorilor alfa 7 nicotinici, interneuronii GABAergici. Aceştia din urmă vor inhiba neuronii glutamatergici piramidali din aria hipocampică CA3, realizând un filtru informaţional (31). De asemenea, activarea receptorilor alfa 7 nicotinici presinaptici stimulează eliberarea de acetilcolină, dopamină şi glutamat. Există studii în care galantamina, un inhibitor de colinesterază care are efect de stimulare allosterică a receptorilor alfa 7 nicotinici, ar îmbunătăţi performanţele cognitive ale

pacienţilor schizofreni. Cu toate acestea, administrarea sa la pacienţii schizofreni, în loc să reducă necesitatea de a fuma, agravează consumul de nicotină (32). O altă explicaţie pentru fumatul excesiv, întâlnit la pacienţii bolnavi de schizofrenie, ar fi reducerea efectelor secundare de tip akatizic ale medicaţiei antipsihotice (33).

Mesagerii secunzi şi enzimele citoplasmatice

Neuromediatorii, acţionând asupra receptorilor postsinaptici, activează sistemul mesagerilor secunzi (AMPc, GMPc, IP3, DAG), care transformă semnalul extracelular în semnal intracelular. Prin intermediul mesagerilor secunzi, semnalul sinaptic va fi transmis unor enzime citoplasmatice sau nucleului, prin intermediul mesagerilor terţiari (factori activatori ai transcripţiei genetice). Una dintre enzimele citoplasmatice, importantă pentru structura, funcţionalitatea şi destinul neuronilor, este GSK-3 beta. Aceasta este o serin-treoninkinază abundentă în SNC, localizată mai ales în citoplasma neuronilor. GSK-3 beta îşi exercită funcţiile prin fosforilarea unor proteine ce îndeplinesc diverse funcţii:

– de activare a transcripţiei genelor (beta-catenina);
– de sinteză a glicogenului şi a proteinelor (glicogensintaza, eIF2B);
– de iniţiere a proceselor apoptotice (Bax, caspaza 3);
– la nivel neuronal (CREB, proteine asociate microtubulilor, beta-catenina, presenilina-1).

Deoarece, prin fosforilare, inactivează CREB, GSK-3 beta inhibă transcripţia unor gene implicate în: neurodezvoltare, supravieţuirea neuronilor şi plasticitatea sinaptică. GSK-3 beta stimulează apoptoza celulară activând proteina Bax. S-a observat că la şoarecii la care genele pentru GSK-3 beta au fost înlăturate, celulele stem neuronale se divid la infinit, fără să se mai diferenţieze în neuroni. Astfel, în cursul neurodezvoltării activitatea GSK-3beta limitează numărul neuronilor. Activitatea GSK-3beta este controlată de două sisteme: Akt/PKB şi Wnt-Dvl. Defosforilată de o fosfatază, GSK-3 beta devine activă fosforilând alte proteine. GSK-3 beta şi Wnt intervin în transmisia sinaptică prin:

– influenţarea transportului şi stocării veziculelor sinaptice în butonii terminali (Wnt);

– influenţarea moleculelor de adezivitate interneuronală (cadherinele) prin intermediul beta-cateninei;

– stabilizarea microtubulilor (Wnt) sau dezorganizarea lor (GSK-3 beta);

– influenţarea exocitozei şi endocitozei: prin intermediul sinaptotagminei şi sinaptobrevinei (Wnt), respectiv prin fosforilarea canalelor de calciu voltaj-dependente şi a dinaminei I (GSK-3 beta).

Studiile efectuate post-mortem pe creierul pacienţilor schizofreni au evidenţiat existenţa unor nivele reduse ale GSK-3 beta în cortexul prefrontal în comparaţie cu nivelele sale la pacienţii bipolari, unipolari, respectiv subiecţii sănătoşi (34). Scăderea nivelului de GSK-3 beta în cortexul prefrontal, fără ca în alţi lobi nivelele acesteia să fie afectate, se corelează cu ipoteza deficitului dopaminergic existent în cortexul prefrontal. Studiile făcute pe şoareci au arătat că stresul şi tratamentul antipsihotic (haloperidol, clozapină) sau timostabilizator (litiu, valproat), pe durată lungă de timp, nu modifică nivelele de GSK-3 beta. Din această cauză, nivelele reduse ale acestei enzime în cortexul prefrontal al schizofrenilor au fost interpretate ca fiind consecinţa tulburărilor de neurodezvoltare perinatale (35). În urma studiilor genetice a apărut ipoteza conform căreia modificarea nivelului şi activităţii GSK-3 beta este mai degrabă legată de aspectele psihotice ale schizofreniei, decât de boala ca atare, întâlnindu-se în general în tulburările psihotice (36). Deoarece activitatea anormală a GSK-3 beta a fost implicată în etiopatogenia schizofreniei, unii autori au propus utilizarea inhibitorilor acestei enzime în tratamentul schizofreniei (37).

Dopamina poate influenţa activitatea GSK-3 beta (38) fixându-se pe receptorii săi cuplaţi cu proteinele G. Activarea receptorilor D2 duce la apariţia unui complex format din beta 2 arestină, PP2A (*protein phosphatase A2*) şi Akt/PKB. PP2A inhibă Akt/PKB. Deoarece Akt/PKB inhibă la rândul său GSK-3 beta, rezultă că dopamina, prin intermediul receptorului D2 cuplat cu beta 2 arestina şi PP2A, va stimula activitatea GSK-3 beta (39). Antipsihoticele îşi exercită efectul blocând receptorii dopaminici D2. Aşadar, este posibil ca sistemul Akt – GSK-3 beta să moduleze unele dintre efectele terapeutice pe termen scurt ale medicaţiei

antipsihotice. Neurolepticele (antipsihoticele convenţionale), blocând receptorii dopaminergici D2 stimulează Akt şi inhibă GSK-3 beta. Agoniştii receptorilor 5HT1A inhibă GSK-3 beta în timp ce agonismul asupra receptorilor 5HT2A, activează GSK-3 beta (40). Antipsihoticele atipice, prin antagonism asupra receptorilor 5HT2A inhibă activitatea GSK-3 beta (35), dar mecanismul pare a fi mediat independent de Akt1, probabil prin cascada Dvl (41).

Electroencefalografia în schizofrenie

Dacă se înregistrează trasee EEG cu ajutorul unor electrozi plasaţi în structurile subcorticale, pacienţii schizofreni în puseu acut prezintă spike-uri episodice la nivelul amigdalei şi septului (42).

Studiile electroencefalografice la pacienţii schizofreni au evidenţiat o frecvenţă mai rapidă a undelor beta, mai multe unde theta şi delta, respectiv mai puţine unde alfa în comparaţie cu subiecţii normali (43). Pacienţii schizofreni în episod acut prezintă modificările cele mai importante în derivaţiile temporale, în timp ce pacienţii cronici prezintă unde lente (delta şi theta) difuze sau mai ales frontoparietal (44).

Se consideră că prin intermediul undelor gamma (40 Hz) se realizează conectivitatea neuronală necesară integrării perceptive intermodale, transmodale şi temporale a stimulilor externi şi interni (sincronizarea prin unde gamma). La pacienţii schizofreni s-a observat o reducere a capacităţii reţelelor neuronale auditive de a-şi sincroniza activitatea la 40 Hz. Acest lucru nu a fost observat însă pentru frecvenţe de stimulare mai mici (45).

Potenţialele electrice şi ipoteza filtrului informaţional

O persoană normală poate filtra/selecta stimulii ambientali sau interni în funcţie de importanţa lor. Acest aspect poate fi studiat electrofiziologic înregistrând potenţialele evocate în urma administrării unor stimuli auditivi, ce se succed la un interval de sub 500 ms. Un stimul auditiv intens şi neaşteptat provoacă în mod normal un răspuns de tresărire. Dacă însă este precedat de un alt stimul mai slab *(prepulse)*, răspunsul la cel de-al doilea stimul mai puternic (*pulse*) va fi diminuat. Astfel se înregistrează potenţialul evocat de al doilea stimul sonor

reprezentat de P50, adică o undă pozitivă ce apare după 50 milisecunde. Persoanele sănătoase au capacitatea de a inhiba în proporţie de 60-80% amplitudinea răspunsului la cel de-al doilea stimul (*prepulse inhibition*), în timp ce pacienţii schizofreni au o capacitate redusă (20-50%) de a inhiba acest răspuns (amplitudini mai mari ale undei P50). Rudele de gradul I ale pacienţilor schizofreni prezintă şi ele o capacitate redusă de *prepulse inhibition* (46). Abilitatea redusă a pacienţilor schizofreni, de a ierarhiza şi filtra (*sensory gating*) stimulii senzoriali în funcţie de importanţa lor, duce la distragerea atenţiei asupra stimulilor nerelevanţi. Fumatul normalizează temporar acest deficit de inhibiţie (47).

Ipoteze neuro-imuno-endocrine

Între sistemul nervos central, sistemul endocrin şi sistemul imun există legături reciproce strânse. Sistemul nervos central coordonează activitatea celui endocrin şi imun. Creierul îşi are propria apărare imună realizată cu ajutorul barierei hemato-encefalice şi a citokinelor eliberate de microglii şi astrocite. Citokinele din periferie şi în anumite condiţii chiar şi celulele imune pot să traverseze bariera hemato-encefalică şi să acţioneze asupra ţesutului nervos. Glanda hipofiză secretă citokine proinflamatorii (interleukina 6). În acest context se pune întrebarea în ce măsură anomaliile de neurodezvoltare sau de neurodegenerare, pe care se bazează actualmente etiopatogenia schizofreniei, nu sunt urmarea unor disfuncţii ale sistemului imun, apărute pe fondul unei predispoziţii genetice. Celulele imune şi citokinele eliberate de acestea pot genera răspunsuri inflamatorii, autoimune şi apoptotice.

Ipoteza rolului jucat de imunitate în etiopatogenia schizofreniei propune implicarea imunităţii în cursul unor perioade critice ale neurogenezei: perioadele intrauterină şi perinatală. Consecinţele acestei implicări sunt tulburările psihice de tipul autismului şi schizofreniei (48, 49). Argumentele ce stau la baza acestei ipoteze sunt:

– anomaliile de citoarhitectură şi morfologie cerebrală observate mai ales în hipocampul pacienţilor schizofreni;

– observaţiile conform cărora expunerea mamei, în timpul sarcinii, la infecţii virale sau bacteriene, se asociază cu creşterea riscului copiilor lor de a face schizofrenie;

– rolul important jucat de citokine în neurogeneză (în proliferarea, migrarea, diferenţierea şi supravieţuirea celulelor stem, a celulelor progenitoare şi a neuronilor). Ele pot traversa bariera hemato-encefalică prin transport activ sau în urma lezării acesteia în timpul proceselor inflamatorii.

Trebuie însă subliniat faptul că interpretarea observaţiilor referitoare la perturbarea parametrilor răspunsului imun (citokine, molecule de adezivitate celulară de tip ICAM) în schizofrenie nu este uşoară. Astfel, reducerea nivelului ICAM 1 (*Inter-Cellular Adhesion Molecule 1*) în schizofrenie poate fi interpretată ca reflectând o activare slabă a imunităţii de tip celular (50), sau ca o dovadă a perturbării neurogenezei în perioada intrauterină.

De asemenea, rămâne întrebarea dacă răspunsul imun este responsabil de manifestările schizofreniei, sau în mod invers, schizofrenia perturbă parametrii răspunsului imun.

Studierea modificărilor imunologice prezente la pacienţii schizofreni a pus în evidenţă următoarele (50):

– exacerbarea răspunsului imun nespecific inflamator la pacienţii netrataţi medicamentos;

– nivele crescute ale interleukinei proinflamatorii 6 (IL6);

– dezechilibru între răspunsul imun specific de tip celular şi de tip umoral, cu activarea răspunsului imun de tip umoral (stimularea limfocitelor Th2).

S-a observat, de asemenea, că perturbările imunologice depind de tipul simptomatologiei pacienţilor (simptome paranoide, simptome negative), de intensitatea acesteia şi de tratamentul primit. În plus, calitatea răspunsului la antipsihotice depinde de parametrii răspunsului imun (50).

Secreţia de citokine de tipul IL10, IL4 şi IL6 induce devierea răspunsului imun specific spre componenta umorală. IL6 are efecte pleiotrope: influenţează imunitatea nespecifică stimulând răspunsul inflamator, dar, în acelaşi timp, şi imunitatea specifică de tip umoral prin inducţia proliferării limfocitelor B cu transformarea lor în plasmocite şi secreţie de anticorpi de tip IgG. Interleukina 6 este sintetizată de astrocitele şi microgliile din SNC. În hipofiză, ea este secretată de lobul

anterior (51). În periferie, sursa de IL6 sunt macrofagele şi limfocitele Th 2. Interleukina 6 stimulează turnover-ul dopaminei şi al serotoninei în hipocamp şi cortexul frontal (50). Dopamina şi noradrenalina stimulează secreţia de IL6 din astrocite şi celulele endoteliului vascular. Este important de reţinut că IL 6 poate străbate bariera hemato-encefalică şi o poate altera (52). Concentraţiile crescute de IL6 în LCR se întâlnesc la pacienţii cu simptomatologie paranoidă intensă, durată lungă a bolii şi rezistenţă la tratament.

Celulele imune au receptori dopaminergici, iar vascularizaţia organelor limfoide este controlată de sistemul nervos. Antipsihoticele administrate persoanelor sănătoase modifică răspunsul imun: antipsihoticele convenţionale (clorpromazina şi haloperidolul) inhibă citokinele proinflamatorii (IL6, IFN γ, TNF alfa). Efectul supresor asupra IL6 este mai puternic în urma administrării fenotiazinelor decât în cazul butirofenonelor (50). În ceea ce priveşte antipsihoticele atipice (clozapina), ele au efecte imunostimulatoare sau imunosupresoare în funcţie de doza folosită (53). Tratamentul antipsihotic activează răspunsul imun celular (stimularea limfocitelor Th1), dar, în acelaşi timp, poate creşte producţia de anticorpi (54).

Ipoteza autoimunităţii, în schizofrenie, este susţinută de următoarele argumente:

• Schizofrenia se asociază cu boli autoimune: lupusul eritematos sistemic, diabetul zaharat de tip I, tiroiditele autoimune, boala celiacă (55).

Un studiu familial care a folosit ca metodă compararea datelor consemnate în registrele de caz daneze, referitoare la schizofrenie şi la bolile autoimune, a putut identifica 29 de boli autoimune prezente la părinţii schizofrenilor şi la pacienţii cu schizofrenie, înainte de diagnosticarea bolii psihice la aceştia din urmă. Dintre acestea, 12 au o prevalenţă mai mare, atât la părinţii bolnavilor de schizofrenie, cât şi la pacienţii cu schizofrenie: tireotoxicoza (boala Graves), tiroidita autoimună (cu hipotiroidism), diabetul zaharat tip I, boala celiacă (intoleranţa la gluten), anemia pernicioasă, anemia hemolitică dobândită, cistita interstiţială, psoriazis, poliartrita reumatoidă sero-pozitivă, alte artrite reumatoide, dermatomiozita şi sindromul Sjögren. Dintre cele 12 boli autoimune,

cinci au avut cele mai mari prevalenţe: tireotoxicoza, anemia hemolitică dobândită, boala celiacă, cistita interstiţială şi sindromul Sjögren (55). Acest studiu a arătat că schizofrenia are o diateză comună cu alte boli autoimune familiale.

• Transmisia genetică şi implicarea unor gene comune. Rata de concordanţă a schizofreniei şi a unor boli autoimune ca boala Graves sau LES, la gemenii monozigoţi este asemănătoare (40-60%) şi este urmarea unei penetranţe incomplete (13). Studiile genetice au arătat că boala celiacă şi schizofrenia au gene identice sau foarte apropiate (55).

• Gena pentru metilen tetrahidrofolat reductaza conectează schizofrenia de poliartrita reumatoidă. Gena CTL1 a fost asociată cu schizofrenia, diabetul zaharat tip I, bolile tiroidiene autoimune şi poliartrita reumatoidă. La fel şi pentru IL1B (55). Unele gene implicate în schizofrenie sunt situate pe braţul scurt al cromozomului 6, unde se găsesc şi genele HLA.

• Prezenţa autoanticorpilor în sânge şi LCR împotriva: hipocampului, amigdalei, lobului frontal, mielinei şi neuronilor. Un subgrup de schizofreni prezintă anticorpi antinucleari şi anticitoplasmatici.

• Profilul clinico-evolutiv al schizofreniei seamănă cu cel al bolilor autoimune: debut la adultul tânăr, vulnerabilitate genetică şi evoluţie episodică.

Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună ale cărei leziuni sunt produse de depunerea complexelor imune la nivelul pereţilor vasculari. Se bănuieşte că, dacă complexele imune interesează şi bariera hemato-encefalică, atunci vor apărea simptome de psihoză. În schizofrenie s-a evidenţiat stimularea imunităţii umorale în dauna celei celulare: nivele crescute de IL6, autoanticorpi îndreptaţi împotriva hipocampului, amigdalei, lobului frontal, mielinei şi neuronilor. Medicaţia antipsihotică poate reduce nivelele crescute de IL6. Rudin a imaginat un model în care ambele boli (LES şi schizofrenia) ar fi rezultatul unei vulnerabilităţi poligenice la viruşi sau polipeptide exogene care declanşează procese autoimune umorale. Autoanticorpii afectează vasele de sânge, inclusiv plexurile coroide, cu atacarea structurilor cerebrale (56). Unii pacienţi

schizofreni dezvoltă LES sub medicaţie cu fenotiazine şi dibenzodiazepine (57). Ambele boli se asociază cu anumite haplotipuri HLA.

S-a constatat că epidemiile de gripă de la sfârşitul Primului Război Mondial (1918/1919) şi din Finlanda (1957) au fost urmate de o creştere a incidenţei schizofreniei la persoanele care au fost expuse *in utero* infecţiei virale. Deşi controversată, ipoteza riscului, pe care gripa maternă îl are asupra incidenţei schizofreniei la copilul expus în uter, nu poate fi exclusă (58). Această ipoteză este susţinută şi de perioada naşterilor subiecţilor schizofreni între lunile decembrie şi mai (59), caracterizate printr-o incidenţă mai mare a virozelor. Unii viruşi sunt neurotoxici, în timp ce alţii nu provoacă viremie decât în cazurile cele mai severe (viruşii gripali). Există astfel posibilitatea ca, în cazul gripei materne, răspunsul imun al mamei să interfereze cu neurodezvoltarea produsului de concepţie, dat fiind faptul că molecule implicate în răspunsul imun (citokine, molecule de adezivitate celulară) participă şi în procesul de neurogeneză. Virusul gripei A inoculat la iepuri poate genera autoanticorpi ce atacă o proteină existentă în hipocampul, cortexul şi cerebelul uman (60). Unii autoanticorpi sunt agonişti ai receptorilor muscarinici M1 din cortexul frontal. Legarea lor de aceşti receptori va duce în timp la desensibilizarea şi distrugerea receptorilor colinergici M1 din cortexul frontal (61).

În serul şi lichidul cefalo-rahidian (LCR) al pacienţilor schizofreni netrataţi şi având un debut recent al bolii, au fost evidenţiaţi anticorpi împotriva virusului citomegalic şi împotriva toxoplasmei gondii (59). De asemenea, s-a constat o asociere frecventă între infecţia cu toxoplasma gondii şi incidenţa crescută a schizofreniei (62). Studiile efectuate pe animale au arătat că infecţia cronică cu toxoplasma gondii duce la o activare importantă a astrocitelor şi la producerea unor cantităţi mari de produşi de catabolism ai triptofanului, de tipul kinureninei şi acidului kinurenic, în creierul acestor animale (62). Pentru a combate infecţia cu toxoplasma gondii, parazit care are nevoie de triptofan, organismul uman activează un răspuns imun de tip celular (Th1) şi secreţia de interferon gamma (IFNγ) care induce enzima indolamin 2,3 dioxigenaza. Această enzimă catabolizează triptofanul inducând în timp depleţia de

triptofan (precursor al serotoninei) şi excesul de acid kinurenic. Acidul kinurenic blochează o serie de receptori ce mediază funcţiile cognitive, cum sunt, de exemplu, receptorii glutamatergici NMDA şi receptorii colinergici de tip alfa 7 nicotinic (63). Receptorul NMDA este implicat în procesele de consolidare mnezică prin fenomenul de potenţare pe termen lung (*long-term potentiation*). Acidul kinurenic antagonizează competitiv glicina la nivelul receptorului NMDA (64). Neuronii colinergici din sept se proiectează pe interneuroni GABAergici, pe care îi stimulează prin intermediul receptorilor colinergici de tip nicotinic alfa 7. Rolul interneuronilor GABAergici este de a inhiba neuronii piramidali glutamatergici din aria hipocampică CA3. În acest fel, interneuronii GABAergici exercită un rol de filtru informaţional (65). La pacienţii schizofreni s-au evidenţiat nivele crescute de acid kinurenic care nu au legătură cu tratamentul bolii. Pe baza acestor constatări, a fost emisă ipoteza conform căreia, infecţia cu toxoplasma gondii ar produce, la persoanele vulnerabile, activarea astrocitelor care vor stimula producţia de acid kinurenic în creier. Excesul de acid kinurenic afectează receptorii neuromediatorilor implicaţi în procesele cognitive, constituind o posibilă explicaţie pentru disfuncţiile cognitive ale pacienţilor schizofreni. În plus, în schizofrenie există un dezechilibru între deficitul de glutamat şi excesul de dopamină la nivelul circuitelor cortico-strio-talamo-corticale.

Există constatări interesante şi în ceea ce priveşte relaţiile dintre sistemul endocrin şi schizofrenie. De interes este relaţia dintre hipotiroidismul autoimun şi psihoze în general. La nivelul hipotalamusului, IL6 stimulează secreţia de GH (*growth hormone*) şi TSH (66). Kraepelin a observat prevalenţa mai mare a guşei cu hipotiroidie la pacienţii cu „*dementia praecox*" (55).

Gena HOPA (*human opposite paired*), situată în regiunea Xq13, sintetizează co-activatorul receptorului limfocitelor T4. O mutaţie la nivelul acestei gene induce hipotiroidism şi un risc crescut de a dezvolta schizofrenie. Expresia acestei gene are loc mai ales în perioada fetală (55).

Modificările fiziologice imuno-hormonale din timpul sarcinii pot facilita fenomenele autoimune şi infecţiile cu viruşi şi paraziţi.

Pentru ca allogrefa constituită de produsul de concepţie să poată fi tolerată de sistemul imun matern, fătul intervine prin intermediul unor limfocite T supresoare pentru a deprima imunitatea maternă. Astfel, deoarece citokinele răspunsului imun de tip celular (Th1) ar putea compromite sarcina, răspunsul imun al mamei va fi deviat către un răspuns imun de tip umoral (Th2). Acest fapt o face pe mamă să fie vulnerabilă la infecţiile virale (viruşi neurotropi) şi parazitare cum este infecţia cu toxoplasma gondii (67). Nivelul estrogenilor şi progesteronului creşte semnificativ în ultimul trimestru de sarcină, creând un mediu favorabil răspunsului imun de tip umoral prin anticorpi. Probabil că aşa se explică şi agravarea LES în timpul sarcinii. După sarcină, nivelele de estrogeni şi progesteron scad. Se crede că tiroidita autoimună post partum se datorează unui *rebound* imunologic după imunosupresia existentă în timpul sarcinii. Un studiu efectuat pe femei primipare, cu psihoză post partum şi fără antecedente psihiatrice, a arătat că 19% din pacientele cu psihoză post partum au dezvoltat tiroidită autoimună (neindusă de stabilizatori afectivi), faţă de 5% din femeile lotului de control (68). Tiroidita post partum se manifestă printr-un hipertiroidism tranzitoriu (2-6 luni post partum), urmat de hipotiroidism tranzitoriu (3-12 luni) cu întoarcere la eutiroidie după aproximativ un an de la naştere (69). Deşi doar un procent mic (12%) din cazurile de psihoză post partum manifestă simptome de schizofrenie, în comparaţie cu aproape 72-88% care dezvoltă tulburare bipolară şi tulburare schizo-afectivă (70), este interesant de remarcat modul în care modificările hormonale şi imune din timpul sarcinii pot declanşa debutul unui prim episod de schizofrenie.

Nu în ultimul rând, se cunoaşte faptul că vârsta medie de debut a schizofreniei este în adolescenţă sau la adultul tânăr. În timpul pubertăţii creşte secreţia pulsatilă de GnRH care stimulează secreţia de FSH şi LH din hipofiza anterioară ducând la creşterea concentraţiei hormonilor sexuali. Aceşti hormoni au receptori în structuri aparţinând sistemului limbic şi telencefalului bazal anterior: zona medială a nucleului amigdalian, nucleul patului striei terminalis, nucleul septal lateral. Amigdala şi hipocampul sunt structuri ce conţin neuroni cu prag mic de excitabilitate. Se bănuieşte că odată cu pubertatea şi în momentele

importante ale ciclului reproductiv (activitate sexuală, ovulaţie), hormonii sexuali exercită o acţiune excitatoare asupra acestor structuri. Pentru a combate excitaţia neuronală, organismul creşte eliberarea de neuromediatori inhibitori: dopamină (acţionând asupra receptorilor D3), serotonină şi GABA, respectiv va inhiba eliberarea de neuromediatori excitatori cum sunt glutamatul şi acetilcolina (42).

La pubertate, involuţia timusului poate demasca perturbări imune latente, vulnerabilizând tânărul spre infecţii sau spre autoimunitate (71). Hormonii sexuali şi hormonii de stres (glucocorticoizii) induc involuţia timică, în timp ce melatonina creşte populaţia celulară timică (72). În acest fel, stresul, ce induce o secreţie crescută de glucocorticoizi, sau nopţile albe, ce inhibă secreţia melatoninei, pot perturba statusul imun şi probabil pot contribui şi în acest mod la declanşarea unui prim episod psihotic.

Bibliografie

1. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A Neurodevelopmental Approach to the Classification of Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1992;18 (2): 319-332.
2. Rothermundt M, Arolt V. Schizophrenia and Immunity în Ader R. (ed). *Psychoneuroimmunology*, 4th edition, vol 1. Elsevier Academic Press, 2007, 563-578.
3. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3rd edition, Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
4. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Chidhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary orgins *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1995; 245 (2): 61-69.
5. Jones PB, Buckley PF. *Clinical Practice Series: Schizophrenia*. Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
6. Trimble MR, George M, *Biological Psychiatry*. Wiley-Blackwell, 2010, 150-181.
7. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia, *Arch Gen Psychiat* 1989; 46:867-872.
8. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3β signaling in schizophrenia. *Nature Genetics* 2004; 36 (2):131-137.
9. Stahl SM. The Genetics Of Schizophrenia Converge Upon The NMDA Glutamate Receptor, *CNS Spectr* 2007; 12 (8):583-588.
10. Ekelund J, Hovatta I, Parker A. et al. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Human Molecular Genetics* 2001;10, 15: 1611-1617.
11. Francks C, Maegawa S, Laurén, J, et al. LRRTM1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12 (12):1129-1157.
12. Lopes-Machado EZ, Duarte FAM. Localization of genes modulating the predisposition to schizophrenia: a revision. *Genetics and Molecular Biology*, 2000; 23, 3: 549-556.
13. Knight J, Knight A, Ungvari G, Can Autoimmune Mechanisms Account for the Genetic Predisposition to Schizophrenia? *Brit J Psychiat* 1992; 160: 533-540.

14. Bremner JD, *Brain Imaging Handbook*, New York – London: WW Norton & Company, 2005.
15. Clark DL, Boutros NN, Mendez MF, *The Brain and Behavior, An Introduction to Behavioral Neuroanatomy*, Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
16. Weinberger DR, Kleinman JE, Luchins DJ, et al. Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiat* 1980; 137:359-361.
17. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 2005; 10:40-68.
18. Borgwardt SJ, Dickey C, Pol HH, Whitford TJ, DeLisi LE, Workshop on defining the significance of progressive brain change in schizophrenia: December 12, 2008 American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) all-day satellite, Scottsdale, Arizona: *The rapporteurs' report Schizophrenia Research* 2009;112 (1-3):32-45.
19. Katsel P, Davis KL, Li C, et al. Abnormal Indices of Cell Cycle Activity in Schizophrenia and their Potential Association with Oligodendrocytes. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:2993–3009.
20. Symond MB, Harris AWF, Gordon E, Williams LM. „Gamma Synchrony" in First-Episode Schizophrenia: A Disorder of Temporal Connectivity? *Am J Psychiat* 2005; 162,:459-465.
21. Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V, et al. Structural Abnormalities in the Frontal System in Schizophrenia A Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiat* 1986; 43 (2): 136-144.
22. Volkow ND, Levy A, Brodie JD, et al. Low cerebellar metabolismin medicated patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiat* 1992;149:686-688.
23. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. „Cognitive Dysmetria" as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophrenia Bull* 1998; 24 (2):203:218.
24. Gillin C, Stoff DM, Wyatt RJ, Transmethylation Hypothesis: A Review of Progress, în Lipton MA, DiMascio A, Killam KF, (eds) *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, New York: Raven Press, 1978, 1097-1112.
25. Smythies JR, Recent progress in schizophrenia research. *Lancet* 1976; 136-139.
26. Lodge DJ, Grace AA. Aberrant Hippocampal Activity Underlies the Dopamine Dysregulation in an Animal Model of Schizophrenia. *J Neurosci*. 2007; 27 (42):11424-11430.

27. Williamson P. *Mind, Brain and Schizophrenia*, Oxford:Oxford University Press, 2006, 128.
28. Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000; 31:330-341.
29. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-yer risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80:45-53.
30. Poirier MF, Canceil O, Baylé F, Millet B, Bourdel MC, Moatti C, Olié JP, Attar-Levy D. Prevalence of smoching in psychiatric patients. Prog Neuropszchopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:529-537.
31. Adler LE, Olincy A, Waldo M, et al. Schizophrenia, Sensory Gating, and Nicotinic Receptors. *Schizophrenia Bull* 1998; 24 (2):189-202.
32. Kelly DL, McMahon RP, Weiner E, et al. Lack of Beneficial Galantamine Effect for Smoking Behavior: A Double-Blind Randomized Trial in People with Schizophrenia *Schizophr Res* 2008; 103 (1-3): 161-168.
33. Barnes M, Lawform BR, Burton SC, Heslop KR, Noble EP, Hausdorf K, Young RM. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust NZJ Psychiatry* 2006;40:575-580.
34. Kozlovski N, Belmaker RH, Agam G. Low GSK-3 activity in frontal cortex of schizophrenic patients *Schizophr Res* 2001; 52 (1-2):105-101.
35. Kozlovski N, Nadri C, Agam G. Low GSK-3β in schizophrenia as a consequence of neurodevelopmental insult, *Eur Neuropsychoph* 2005; 15 (1)1-11.
36. Scassellati C, Bonvicini C, Perez J, et al. Association Study of -1727 A/T, -50 C/T and $(CAA)_n$ Repeat GSK-3β Gene Polymorphisms with Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2004; 50:16-20.
37. Koros E, Dorner-Ciossek C. The Role of Glycogen Synthase Kinase-3β in Schizophrenia, *Drug News Perspect* 2007; 20 (7):437.
38. Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49:327-47.
39. Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28 (4):166-172.
40. Li X, Zhu W, Roh MS, Friedman AB, Rosborough K, Jope RS In Vivo Regulation of Glycogen Synthase Kinase-3β (GSK3β) by Serotonergic Activity in Mouse Brain, *Neuropsychopharmacol* 2004; 29 (8):1426-1431.
41. Souza RP, Romano-Silva M., Lieberman JA, Meltzer Y, Wong AHC, Kennedy JL. Association study of GSK3 gene polymorphisms with

schizophrenia and clozapine response. *Psychopharmacol* 2008; 200:177-186.
42. Stevens JR. Schizophrenia: Reproductive Hormones and the Brain. *Am J Psychiatry* 2002;159:713-719.
43. Itil TM, Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1977; 3 (1):61-79.
44. Fenton GW, Fenwick PBC, Dollimore J, Dunn TL, Hirsch SR. EEG Spectral Analysis in Schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1980;136:445-455.
45. Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, et al. Gamma Frequency-Range Abnormalities to Auditory Stimulation in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1999; 56 (11):1001-1005.
46. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 Suppression Among Schizophrenia Patients and Their First-Degree Biological Relatives. *Am J Psychiat* 1998; 155:1691-1694.
47. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R, Normalization of Auditory Physiology by Cigarette Smoching in Schizophrenic Patients. *Am J Psychiat* 1993;150:1856-1861.
48. Patterson PH. Pregnancy, Immunity, Schizophrenia, and Autism. *Engineering and Science* 2006;3:11-21.
49. Romero E, Ali C, Molina-Holgado E, Castellano B, Guaza C, Borrell J. Neurobehavioral and Immunological Consequences of Prenatal Immune Activation in Rats. Influence of Antipsychotics. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32:1791-1804.
50. Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The Immune System and Schizophrenia An Integrative View. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917:456-467.
51. Abraham EJ, Minton JE. Cytokines in the hypophysis: a comparative look at interleukin-6 in the porcine anterior pituitary gland. *Comp Biochem Physiol*, Part A Physiol. 1997; 116 (3):203-207.
52. Romero E, Guaza C, Castellano B, Borrell J. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. *Mol Psychiatr* 2008;1-12.
53. Szuster-Ciesielska A, Słotwińska M, Stachura A, Marmurowska-Michałowska H, Kandefer-Szerszeń M. Neuroleptics modulate cytokine and reactive oxygen species production in blood leukocytes of healthy volunteers. *Arch Immunol Ther Exp* 2004; 52:59-67.
54. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 1999; 249, suppl 4: 62-68.

55. Eaton W.W, Byrne M, Ewald H, et al. Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers. *Am J Psychiat* 2006; 163:521-528.
56. Rudin DO. The choroid plexus and system disease in mental illness. II. Systemic lupus erythematosus: a combined transport dysfunction model for schizophrenia. *Biol Psychiat* 1981; 16 (4):373-97.
57. Jones AL, Mowry BJ, Pender MP, Greer JM. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: Do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunology and Cell Biology* 2005; 83:9-17.
58. Kendler RE, Kemp IW. Maternal Influenza in the Etiology of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1989; 46 (10):878-882.
59. Müller N. Immunological and infectious aspects of schizophrenia *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 2004; 254:1-3.
60. Gaughran F. Immunity and Schizophrenia: Autoimmunity, Cytokines, and Immune Responses în Clow A, şi Hucklebridge F. (eds.) *Neurobiology of the Immune System*, Academic Press, An imprint of Elsevier Science, 2002; 52, 275-302.
61. Borda T, Perez Rivera R, Joensen L, Gomez RM, Sterin-Borda L. Antibodies Against Cerebral M1 Cholinergic Muscarinic Receptor from Schizophrenic Patients: Molecular Interaction *The Journal of Immunology* 2002; 168:3667-3674.
62. Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and Schizophrenia: Linkage Through Astrocyte-Derived Kynurenic Acid? *Schizophrenia Bull* 2007; 33 (3):652-653.
63. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities, *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2002; 303 (1):1-10.
64. Hilmas C, Pereira EFR., Alkondon M, Rassoulpour, Schwarcz R., Albuquerque EX. The Brain Metabolite Kynurenic Acid Inhibits 7 Nicotinic Receptor Activity and Increases Non-7 Nicotinic Receptor Expression: Physiopathological Implications. *J Neurosci* 2001; 21 (19):7463-7473.
65. Adler LE, Olincy A, Waldo M, et al. Schizophrenia, Sensory Gating, and Nicotinic Receptors, *Schizophrenia Bulle* 1998; 24 (2):189-202.
66. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-evaluation. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1 (4):173-179.
67. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today* 1993; 14 (7):353-356.

68. Bergink V, Kushner SA, Pop V, et al. Prevalence of autoimmune thyroid dysfunction in postpartum psychosis. *Brit J Psychiat*, 2011;1-5.
69. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18 (2):303-316.
70. Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A Review of Postpartum Psychosis. *Journal of women's health* 2006;15 (4):352-368.
71. Kinney DK, Hintz K, Shearer EM, et al. A unifying hypothesis of schizophrenia: abnormal immune system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress, genes, climate, infections, and brain dysfunction *Med Hypotheses* 2010;74 (3):555-563.
72. Sainz RM, Mayo JC, Reiter RJ, Tan DX, Rodriguez C. Apoptosis in Primary Lymphoid Organs With Aging. *Microsc. Res. Tech*. 2003; 62:524-539.

Etiopatogenie psihosocială

Modelele biologice, în sens generic, domină discursul teoretic, cercetarea şi intervenţia în schizofrenie. Totuşi, de-a lungul istoriei conceptului de schizofrenie, nu a lipsit aplecarea către aspectele psihologice şi cele sociale participante. Încă de la începuturile teoretizării ştiinţifice a conceptului de schizofrenie, au existat puncte de vedere ce sprijineau importanţa acestor influenţe.

Tendinţa generică, la nivel conceptual, este aceea de a rezuma toate cauzele/participările/influenţele la un model interacţional dual, acela al interacţiunii dintre biologie şi mediu, potenţată şi de modelele dominante ale secolului al XX-lea, cele de tip vulnerabilitate – stres. Boyce (2006), referindu-se la interacţiunea dintre biologie şi context, aşa cum e văzută în actualitate, afirmă că există rezultate din trei direcţii de cercetare, ce pot proba vulnerabilitatea amândorura luate ca determinante (1). Prima direcţie ar fi aceea a geneticii comportamentului, domeniu în care, studiile epidemiologice au arătat că nici măcar în studiile gemelare pe monozigoţi rata de concordanţă pentru un diagnostic de schizofrenie nu a depăşit niciodată 50% (chiar dacă schizofrenia este dovedită ca tulburare biologică având componente moştenite), aproximativ jumătate din pondere fiind atribuibilă expunerilor environmentale. O a doua direcţie se referă la influenţele bi-direcţionale dintre biologie şi context, vizând efectele reciproce regulatorii (nu doar componenta genetică poate afecta adaptarea la mediu, ci şi expunerile la mediu pot produce modificări la nivel genetic). Cea de-a treia direcţie se referă la studiul interacţiunii biologie-context din punct de vedere etiologic. Se pare că interacţiunile reciproce, modificările la nivel genetic şi la nivelul factorilor de mediu duc la variabilitate în ce priveşte cursul şi severitatea bolilor în general.

Pentru evitarea confuziilor conceptuale, alegem să utilizăm termeni mai rezonabili decât cei care fac referire la cauzalitate în schizofrenie, termeni care se referă la participare sau influenţă sau interpretare. De asemenea, menţionăm că referirile nu sunt (şi nu pot să fie) doar

la etiologic sau doar la descriptiv; indiferent de argumente, acestea au, direct sau indirect, trimiteri la multiple planuri sau cadre.

Primul care a punctat mai specific rolul factorilor psihologici în bolile mintale (inclusiv acelea al căror tablou includea simptome considerate azi tipic schizofrene) a fost Karl Ideler, psihiatru berlinez din secolul al XIX-lea, care prezintă biografiile unor pacienţi, menţionând rolul modelator al experienţelor timpurii, de obicei traumatizante, asupra gândirii viitorilor pacienţi şi în ce priveşte vulnerabilizarea lor (2).

Emil Kraepelin, care a reunit mai multe concepte, existente deja până la sfârşitul secolului al XIX-lea, sub umbrela expresiei demenţă precoce (dementia praecox), sugerând caracterul decisiv al factorilor biologici şi declinul cognitiv inevitabil, a solicitat lui Alois Alzheimer să examineze creierul pacienţilor cu diagnosticul respectiv, după deces, pentru a verifica ipoteza anomaliilor cerebrale. Deşi ipoteza nu a fost confirmată de către Alzheimer, Kraepelin nu a renunţat la ipoteza biologică. Un alt autor care a luat în considerare factorii non-biologici a fost chiar părintele termenului de „schizofrenie", Eugen Bleuler. În fapt, Bleuler puncta, în 1911, că boala nu oferea indicaţii asupra originilor sale, neexistând semne evidente ale unei patologii fizice şi nici ceva care să sugereze suficient legătura cu vreo traumă emoţională, deprivare sau altă vicisitudine a vieţii (3). Deşi în acord cu caracteristica „endogenă" a schizofreniei (termenul de „endogen" aparţinând contemporanului său, Kraepelin), Bleuler a privit mai favorabil evoluţia pacienţilor schizofreni, încurajat şi entuziasmat de valul psihanalizei.

Pe măsură ce entitatea clinică a schizofreniei s-a conturat în prima jumătate a sec. al XX-lea, ea a fost abordată, dincolo de psihopatologia clinică centrată pe semiologie, diagnostic şi evoluţie, şi de **doctrina psihanalitică** care devenea dominantă în psihopatologie.

Freud şi urmaşii săi au oferit modele psihologice nuanţate ale psihozei, modele care au persistat de-a lungul vremii, unele acceptând o vulnerabilitate biologică predispozantă, altele dovedind un exces de psihologizare. Potrivit lui Freud, schizofrenia este o entitate clinică din grupul psihozelor, ce presupune localizarea unei fixaţii predispozante la un stadiu foarte precoce a dezvoltării libidoului (o componentă a

libidoului nu realizează cu ansamblul evoluţia normală prevăzută şi stă, în virtutea acestei opriri în dezvoltare, imobilizată într-un stadiu infantil) şi printr-un mecanism particular de formare a simptomelor: suprainvestirea reprezentărilor cuvântului – tulburări de limbaj şi a al reprezentărilor obiectului – halucinaţii (4). Pentru paranoidie s-a exprimat ideea proiecţiei deghizate pe altul a propriilor tendinţe libidinale inconştiente. Jung a comentat delirul halucinator ca o izbucnire în conştiinţă a universului inconştient al „complexelor" psihice, care inserau şi elemente ale inconştientului colectiv. Sullivan, aducând în discuţie „câmpul relaţiilor interpersonale", a avut, şi el, în vedere izbucnirea în conştiinţă a trăirilor interpersonale reprimate în inconştient.

Succesorii lui Freud discută despre dispoziţiile înnăscute, pre-psihoza, în care se pune problema relaţiei materne, natura Eului şi raporturile sale cu activităţile instinctuale, activităţi al căror asalt este generator de angoasă, căreia mintea pacientului îi răspunde defensiv prin delir şi halucinaţie (5).

Lacan completează original teoria psihanalitică a psihozei prin mai multe modelări integrate, fără a face referire, în mod specific, la schizofrenie. În cel mai relevant model al psihozei, el atribuie fenomenului psihotic un mecanism specific, numit *forcluzie* (sau *forcludere*), prin care un semnificant fundamental este respins în afara sferei simbolice a subiectului. Obiectul forcluziei, semnificantul fundamental respins este *NUMELE-TATĂLUI (NOM-DU-PÈRE)*. NUMELE-TATĂLUI se referea, iniţial, la rolul prohibitiv al tatălui simbolic, cel care stabileşte tabu-ul incestului în complexul lui Oedip, iar apoi, semnificantul ce semnifică interdicţia oedipiană, „nu"-ul tabu-ului incestului. Astfel că, pentru Lacan, absenţa, respingerea tatălui simbolic este legată de psihoză, dacă NUMELE-TATĂLUI este forclus, neintegrat ordinea simbolică, apare o lacună în registrul simbolic, lacună ce nu poate fi umplută niciodată şi care întemeiază structura psihotică. Subiectul cu structură psihotică nu se decompensează neapărat psihotic, dar are această vulnerabilitate structurală. Când NUMELE-TATĂLUI forclus reapare în registrul real, subiectul nu este capabil să îl asimileze, îl expulzează din inconştient, ca şi cum nu ar fi existat niciodată, şi atunci apare psihoza propriu-zisă, decompensată (6).

Şi Freud, şi Lacan au fost de acord că, în timp ce conceptul de psihoză e important pentru teoria psihanalitică, din punct de vedere al intervenţiei, al tratamentului, părerile sunt rezervate. Mai mult, Lacan susţinea că, prin tehnica psihanalitică, se poate declanşa uşor o psihoză latentă (6).

Au existat, în psihanaliză, şi puncte de vedere ce tind la o psihologizare excesivă, cum a fost, de exemplu, interpretarea schizofreniei de către Meyer (1952), ca reacţie la adversitatea mediului, reacţie ce putea să se manifeste la oricine, conform unui alt autor din zona psihanalitică, Glover (1932), (2).

Comportamentalismul modelează simptomele tulburărilor mintale ca excese sau deficite de comportament. Rezultate pe cale experimental – comportamentală, în ce priveşte tulburările schizofrene, au fost obţinute prin modelări operante de către Lindsley (1956), unul dintre discipolii lui Skinner, precum şi de către Ayllon şi Michael (1959), ale căror intervenţii, la pacienţii schizofreni spitalizaţi, au produs ameliorări semnificative (7, 8). Argumentul cel mai convingător al modelului operant, care afirmă că un comportament este influenţat de către consecinţele sale, a fost oferit de celebrul program de intervenţie comportamentală, cunoscut ulterior sub numele de „economie de jetoane" (*token economy*). Programul respectiv a fost implementat la paciente schizofrene, de către Ayllon şi Azrin, pornind de la prezumţia că simptomele bizare ale schizofreniei nu sunt mai importante decât deficitele funcţionale ale persoanelor care manifestă această tulburare (9). Astfel, au fost folosiţi ca întăritori comportamentali jetoane de metal, pe care care pacientele puteau să le schimbe ulterior în lucruri, activităţi sau avantaje care nu contraveneau tratamentului sau nu contraveneau etic. Recompensele obţinute cu ajutorul jetoanelor sunt numite întăritori de rezervă (*backup reinfocers*). Rezultatele obţinute au constat în reducerea simptomelor sau în manifestarea lor mai funcţională, datorită comportamentelor adaptative generate de program.

Modelul comportamental şi ideea restaurării funcţionale au stat la baza intervenţiilor de antrenament al abilităţilor sociale cum sunt, de exemplu, cele elaborate de Bellack (10) sau Liberman (11, 12) şi participă la modelarea programelor de remediere cognitivă şi comportamentală, integrate în programe de reabilitare şi reinserţie.

O altă direcţie de cercetări clasice corelate până la un punct cu psihanaliza se referă la studiile familiale. În 1948, From-Reichman introduce conceptul de „mamă schizofrenogenă" caracterizată prin răceală afectivă, autoritate şi tendinţă la supracontrol şi manipulare, în conjuncţie cu un tată pasiv şi indiferent. Această temă s-a menţinut multă vreme încorporând şi ideea că mama este şi ea marcată genetic şi îşi amplifică comportamentul de control şi manipulare datorită pasivităţii copilului.

Perspectiva familială, cu precădere cea *sistemică*, o nouă paradigmă reper, extinde modelarea schizofreniei până la nivel socio-comunicaţional. Şcoala de la Palo Alto îşi fundamentează doctrina pe un studiu devenit legendar, cel al pattern-urilor de interacţiune şi comunicare în familiile cu pacienţi schizofreni, studiu care a identificat şi teoretizat serios conceptul de *dublă legătură/dublă constrângere* ca model tipic de interacţiune, comunicare vulnerabilizantă, specific acestor familii. Interacţiunea paradoxală din cadrul dublei constrângeri duce la un pattern de comunicare vicios şi alienant în sânul sistemului familial (13). Au existat, însă, în afara acestei perspectivei sistemice, puncte de vedere ce au nuanţat multifactorialitatea în schizofrenie. De exemplu, Lidz, în 1956 afirma rolul „tatălui patogen" şi al proastei organizări familiale în vulnerabilizarea personalităţii copiilor, precum şi cel al unor anomalii în comunicarea intrafamilială, anomalii susceptibile să ducă la apariţia unor tulburări mentale grave (5). Lidz pune la îndoială tendinţa tipică abordărilor familiale de a blama legătura pacientului cu mama aşa-zisă „schizofrenogenă", arătând că, la nivelul familiilor pacienţilor diagnosticaţi cu schizofrenie, există dezechilibre în multe direcţii, nu doar la nivelul relaţiei mamă-copil (14). Green, în 1958, relevă influenţele patogene ale unor părinţi cu caracter psihotic, susceptibil să provoace o psihoză la copii (5).

Tot în cadrul tranzacţiilor intra-familiale, au fost studiate diverse alte faţete ale comunicării. Două aspecte au fost dezbătute sistematic: *emoţionalitatea exprimată* (expressed emotion – EE) şi *devianţa comunicaţională* (communication deviance – CD). Emoţionalitatea exprimată este un concept ce măsoară caracterul negativ al comunicării

la nivel familial, implicând trei componente majore: criticismul, ostilitatea şi supra-implicarea emoţională. A fost regăsită pregnant în familiile pacienţilor schizofreni. Devianţa comunicaţională se referă la un construct ce măsoară un grad subclinic de dezorganizare a vorbirii. CD presupune un grad scăzut al abilităţii de a stabili şi a menţine focalizarea comună în cadrul tranzacţiilor cu o altă persoană (15). Interesant este că un grad înalt al EE nu este asociat cu o istorie relevantă a schizofreniei la nivel familial (părinţi sau fraţi ai părinţilor pacienţilor), dar este asociat cu o istorie relevantă a tulburărilor afective la nivel familial. În schimb, CD pare să fie asociată cu o istorie relevantă a tulburărilor din spectrul schizofren la nivel familial, fapt ce poate fi consistent cu posibilitatea ca CD să fie un indicator al unei vulnerabilităţi genetice pentru schizofrenie (15, 16).

Fenomenologia oferă, de asemenea, argumente pentru participarea factorilor psihosociali.

Invocând părerea lui Kahn (1923), în ce priveşte participarea a doi factori la apariţia schizofreniei, Minkowski afirma rolul terenului, al predispoziţiei, consemnând rolul unui factor constitutiv, schizoidia (în sensul lui Kretschmer) şi a unui factor nociv, de natură evolutivă, determinant al procesului morbid al schizofreniei, în care pacientul suferă o deteriorare a contactului vital cu realitatea. Contactul vital reprezintă „esenţa personalităţii vii în raporturile cu ambianţa”, rezultanta interacţiunii personalităţii cu „evenimentele” din mediu (17).

Psihopatologia fenomenologică modernă rămâne consecventă cu această idee. Vom prezenta, în continuare, două puncte de vedere ale acestei orientări.

Stanghellini afirmă, în consistenţă cu perspectiva lui Minkowski (dar şi cu teoriile neurobiologice moderne), că în schizofrenie apare o alterare a simţului comun (sensus communis, termenul aristotelian koiné aisthesis), fapt ce explică anomaliile experienţelor ce vizează două dintre domeniile cele mai importante: sinele şi socialul. Autorul menţionează, în acest sens, două rădăcini ale psihopatologiei schizofrene: tulburările conştiinţei de sine (presupunând obiectivarea morbidă a senzaţiilor, emoţiilor şi funcţiilor corporale şi mentale) şi tulburări ale integrării

simţului – *sense integration* (presupunând tulburări ale iniţiativei şi, consecutiv, autism) (18, 19).

Sass şi Parnas afirmă că schizofrenia poate fi înţeleasă ca tulburare a conştiinţei şi a experienţei de sine – ipseitate tulburată, ce implică hiper-reflexivitatea, adică o conştiinţă de sine exacerbată, precum şi o diminuare a afectării sinelui, adică un diminuat sens al existenţei ca subiect al conştiinţei sau ca agent al acţiunii (20).

Aportul cognitivismului. Paradigma neoraţionalistă cognitivă s-a dezvoltat în ultimele decenii ale sec. al XX-lea prin modelarea proceselor psihice de prelucrare a informaţiei, în strânsă corelaţie cu neuroştiinţele şi progresul inteligenţei artificiale. Ea se bazează şi pe analizele „filosofiei minţii", care pune accent pe intenţionalitatea fenomenelor psihice umane şi pe distincţia dintre „perspectiva persoanei întâi" – care vizează subiectivitatea – şi „perspectiva persoanei a treia" – care abordează manifestările obiective. Psihismul uman e conceput ca angajat în proiecte, în rezolvarea unor situaţii problematice, prin operaţii asupra unor modele ale realităţii ce sunt raportate constant la intenţiile, cunoştinţele şi capacităţile de acţiune ale subiectului. Informaţia lingvistică şi modelarea teoretică reprezentaţională sunt invocate constant. Înţelegerea cognitivistă a psihismului stă la baza unor studii care caută să interpreteze simptomatologia din schizofrenie (21).

Pentru schizofrenie, un model interpretativ general a fost generat de McGuire şi Chapman (1969), cu referinţă la teoria filtrului informaţional al lui Broadbent (1958). Acesta consideră că un aspect esenţial al procesului atenţional constă în filtrarea informaţiilor senzoriale (3).

În raport cu marea masă de informaţii ce bombardează continuu simţurile, la un moment dat intră în conştiinţă doar o mică cantitate, printr-un filtru care le selectează pentru importanţa sau noutatea lor, restul rămânând potenţial accesibile. McGhie scoate în evidenţă la un grup de tineri schizofreni tulburări subiective ale conştiinţei ca starea de alertă, o exagerată atenţie pentru ambianţă şi capturarea acesteia de către stimuli nerelevanţi; gândurile curg într-o cascadă nedirecţionată, iar unele acţiuni, care, în mod firesc, sunt automate, trebuie făcute cu o atenţie conştientă, pas cu pas. Frith (1992) propune un model care invocă

filtrul atenţional pe care-l localizează la nivelul care desparte procesarea conştientă a informaţiei de cea preconştientă (22). La nivelul superior al prelucrării complexe realizată de conştiinţă au acces doar o cantitate limitată de informaţie pe unitate de timp, necesară rezolvării sarcinilor strategice şi noi. Restul prelucrării are loc concomitent preconştient, automat în mod rutinier, chiar dacă se desfăşoară operaţii complexe. În schizofrenie acest filtru se perturbă, conştiinţa e perturbată cu informaţii neuzuale pe care le interpretează anormal. Prin acest mecanism şi-ar găsi o explicaţie o serie de simptome. Aşa ar fi delirul de referinţă, care supraevaluează informaţii banale ce ar trebui să rămână preconştiente şi inserate în contextul situaţiei. Sunete neverbale pot fi interpretate ca şi cuvinte trimiţând la halucinaţii auditive. Tulburările formale de gândire şi vorbire s-ar datora tot deficitului de filtrare a gândurilor şi cuvintelor ce se oferă; şi care ar trebui preselectate şi ordonate preconştient. În funcţie de obiectivul comunicaţional sau problematic, ele invadează haotic gândirea şi vorbirea. În raport cu acest model al filtrului, Hemsley (1977) a propus o interpretare a simptomatologiei negative, ca un mecanism de apărare, prin reducerea expunerii la informaţii multiple şi reducerea cantităţii deciziilor ce trebuie luate. Modelul filtrului atenţional, aşa cum a fost abordat iniţial, poate explica unele simptome, dar nu pe toate. În plus, tulburările de atenţie nu sunt izolate sau specifice în schizofrenie, ele întâlnindu-se mult mai pronunţat în manie.

Modelul filtrului informaţional a rămas un referenţial în cognitivism, ulterior dezvoltându-se interpretări pentru simptome specifice. Astfel, Mahler, (1974), pornind de la ideea clasică, ce atribuie unele deliruri explicării trăirilor halucinatorii, a analizat faptul că, în cazul unei percepţii inedite, sistemul cognitiv normal elaborează un set de ipoteze interpretative. Şi după un timp, adoptă pe cea care-i apare credibilă. Tulburări subtile de percepţie, de colectare a informaţiilor la periferie, intră într-un mecanism interpretativ psihocerebral, ce poate conduce la delir. Patologia delirantă s-ar baza, în primul rând, pe trăiri experienţiale anormale, pe anomalii a sintezei informaţiei la periferie. Acest model a putut fi acceptat pentru unele deliruri monotematice, dar mai puţin pentru delirul bizar din schizofrenie.

Hemsley şi Garety (1986) au argumentat în schimb că baza delirului ar consta în anomalii de raţionare. În condiţii de incertitudine, când judecata depinde de balanţa probabilităţilor, psihoticul delirant „sare rapid la concluzii" ("jump to conclusion"), fără a parcurge etapele necesare de argumentare. Apariţia unei informaţii şi a unei probleme îl trimite scurcircuitat la o concluzie şi decizie pripită şi falsă. Ipoteza s-a bazat pe studii experimentale care relevă o perturbare efectivă în derularea procesului de raţionament. O tulburare similară e prezentă şi în fenomenul obsesiv numit „fuziunea act-gândire". Privitor la halucinaţii s-au formulat mai multe ipoteze: – infiltrarea în conştiinţă a unei activităţi mentale care în mod normal rămâne neconştientă; – o imagerie anormală; – transformarea subvocalizării „gândirii şi vorbirii interioare" în fenomen perceptiv, sub formă de halucinaţii audio-vizuale. Ultima ipoteză are o parţială acoperire experimentală.

Într-o direcţie paralelă s-a dezvoltat modelul gândirii suprainclusive a lui Payne (1973), Chapman şi Chapman (1973) privitoare la inabilitatea de a selecta, elimina şi restrânge gândirea orientată spre o sarcină. Conceptele îşi relaxează limitele, idei aflate la distanţă tind să se apropie, selectarea cuvintelor şi frazelor nu mai e ţintită, cuvintele sunt folosite cu sens aproximativ. Fenomenul nu a fost însă analizat experimental detaliat. În schimb a câştigat un anumit suport experimental modelul „pregătirii – priming" semantice a lui Mahler (1983). Acesta sugestionează că tulburările formale de gândire exprimă inabilitatea de a exclude de la intruzia în conştiinţă a informaţiei externe şi a stimulării sau a asociaţiilor interne, care în mod normal ar trebui să fie excluse pentru nerelevanţa lor. Rezultă expresii condensate şi inedite, dar care devin neinteligibile, deşi au un potenţial poetic. Aceeaşi abordare se corelează cu ideea „reţelei memoriei semantice". Când se activează un item sau un nod al acestei reţele, de exemplu, când e recepţionată o expresie semnificativă, se activează şi alte noduri semantice care se află la „distanţe semantice" apropiate. Această răspândire a activării în anumite direcţii semnificative joacă un rol în performanţa îndeplinirii sarcinii cognitive. Acest proces de pregătire – priming – prin activarea unor zone a reţelei semantice care în mod normal e automat şi controlat neconştient, ajunge să fie perturbat în schizofrenie, activarea şi accesul la semnificare devin haotice.

În domeniul delirului paranoid s-a elaborat şi testat un model al atribuirii cauzale de către Bentall.

Cognitivismul este strâns corelat cu neuropsihologia. În acest sens s-au dezvoltat programe de cercetare experimentale şi de laborator privitoare la corelaţia între simptomatologia schizofreniei şi disfuncţionalitatea unor zone cerebrale. Simptomatologia negativă a fost analizată în perspectiva unei hipofrontalităţi, atât în ceea ce priveşte reducerea motivaţiei prosociale, cât şi a funcţiilor executive. Tulburările formale de gândire au fost studiate în corelaţie cu disfuncţii ale lobului temporal, ca o tulburare ce ar putea fi interpretată ca disfazie specială. Dar şi printr-o ipoteză disexecutivă (Frith, 1992), în sensul că ele pot exprima o deficienţă în planificare, monitorizare şi corectare a erorilor în procesul de gândire şi comunicare. Privitor la simptomele pozitive, Frith a propus modelul acţiunilor autogenerate şi a evaluării realizării lor printr-un comparator intern, pentru a explica substituirea voinţei din simptomele de prim rang Schneider. Studiile cognitive au adus progrese în înţelegerea psihopatologică a schizofreniei, dar au o serie de limitări: – rezultate inconsistente în diferite studii; – variabilele explicite sau fragmentare; – corelaţii cu disfuncţiile encefalice sunt aproximative; – diferenţierea între schizofrenie, delir şi tulburări afective nu e scoasă în evidenţă; – cercetările sunt efectuate în laborator şi sunt dificil de transpus în realitatea clinică; – lipseşte o abordare globală a schizofreniei, una care să implice sinele (self-ul) şi persoana umană cu specificul subiectiv al psihismului său.

Deficitul neurocognitiv/socio-cognitiv şi evaluarea cognitivă în schizofrenie

Markerii neurocognitivi, cel mai frecvent invocaţi, se referă, deja tradiţional, în primul rând la domeniile atenţiei, în special al atenţiei selective, al memoriei şi al funcţiilor executive. În ultimele decade, a fost nuanţată plaja indicilor deficitului cognitiv.

Keefe şi Eesley (2006) – chiar dacă deficitul cognitiv nu reprezintă un criteriu de diagnostic pentru schizofrenie, el este vizat de numeroase referinţe, fapt ce îl statuează ca o caracteristică centrală a bolii (23).

Autorii citează studiul lui Palmer, (1997), din care reiese că doar 27% dintre pacienţii cu schizofrenie (şi 85% dintre subiecţii din populaţia generală) nu sunt evaluaţi ca deficitari, prin măsurători neuropsihologice clinice.

Analizele review şi meta-analizele asupra schimbărilor la nivel cognitiv, în schizofrenie, sugerează faptul că nu există un deficit progresiv pentru cele mai multe variabile cognitive şi, de aceea, pentru anumite domenii cognitive, îmbunătăţirea este posibilă după debutul tulburării (24).

Domeniile neurocognitive, cel mai frecvent investigate, sunt cele ale atenţiei/vigilenţei, memoriei verbale, funcţiilor executive, fluenţei verbale şi vitezei de reacţie motorie (23).

Tendinţa, în ultimii ani, este de a găsi modalităţi de evaluare neurocognitivă, care să fie utile pentru dezvoltarea unor instrumente de intervenţie în schizofrenie. Proiectul de cercetare a măsurării şi tratamentului pentru îmbunătăţirea cogniţiei în schizofrenie (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia – MATRICS) este o iniţiativă a Institutului Naţional de Sănătate Mintală (National Institute of Mental Health – NIMH) din Statele Unite, care survine ca nevoie pragmatică de dezvoltare a unor modalităţi medicamentoase de tratament, încercându-se un consens în ce priveşte natura deficitelor cognitive în schizofrenie şi felul în care ar putea fi acestea măsurate şi tratate (25). Mai mult, proiectul a reuşit să aducă în atenţie aspecte care includ noi abordări pre-clinice, în ce priveşte dezvoltarea medicamentului şi definirea unor noi ţinte terapeutice în schizofrenie (26). Majoritatea antipsihoticelor acţionează limitat şi specific asupra simptomelor pozitive, prin blocarea receptorilor dopaminergici şi serotoninergici, astfel că disfuncţia cognitivă rămâne o ţintă distinctă şi clinic potenţial importantă (27). Nu doar simptomele pozitive au căpătat atenţie în proiectul MATRICS, ci şi simptomele negative (tocirea afectivă, alogia, izolarea socială, anhedonia şi avoliţia), considerate distincte ca domeniu de deficitul neurocognitiv, distincte ca şi arie de indicaţie terapeutică, considerate ca pierderi sau diminuări ale unor funcţii normale şi având (fiecare simptom) o posibilă separare ca bază neurobiologică, fapt ce ar putea să determine ţinte teraputice separate (28). Desigur că un astfel de proiect suportă critici, în special pentru

faptul că reduce, ca şi deziderate, ţintele de intervenţie la componenta terapeutică medicamentoasă, fapt ce limitează plaja tradiţional mai extinsă a intervenţiilor (de exemplu, sunt omise intervenţiile psihosociale şi cele familiale, cu meritele lor recunoscute). Tarrier (2006) critică la respectiva iniţiativă biasarea neurobiologică drept unic nivel legitimat de explicaţie şi dezvoltare şi de testare a agenţilor farmacologici drept unică strategie terapeutică luată în considerare (29). Dincolo de toate, însă, MATRICS are meritul de a comuta perspectiva asupra abordării simptomelor schizofrene şi a ţintelor terapeutice, utilizând ca domeniu central neurocogniţia. Pe baza acestei strategii inovative, au fost izolate mai multe domenii de evaluare neurocognitivă şi a fost creată o baterie de evaluare neurocognitivă. De asemenea, MATRICS a fost punctul de plecare şi rampa de lansare pentru proiecte şi mai specifice, cum sunt CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), iniţiativă ce are drept scop dezvoltarea unor abordări în evaluare din perspectiva neuroştiinţei cognitive, sociale şi afective astfel încât să poată fi implementate în efortul de dezvoltare a tratamentelor pentru cogniţie deficitară în schizofrenie (vezi mai multe informaţii pe pagina http://cntrics.ucdavis.edu) sau TURNS (Treatment Units for Research on Neurocognition and Schizophrenia), o reţea sprijinită de NIMH, menită să furnizeze infrastructură pentru studii clinice asupra agenţilor farmacologici pentru consolidarea neurocogniţiei la pacienţii cu schizofrenie (vezi mai multe informaţii pe pagina http://www.turns.ucla.edu).

Domeniile de evaluare neurocognitivă izolate au fost, iniţial, şase la număr – viteza de procesare, atenţia/vigilenţa, memoria de lucru, învăţarea şi memoria verbală, învăţarea şi memoria vizuală, raţionamentul şi rezolvarea de probleme, la care a fost adăugat un al şaptelea, cogniţia socială (30). Cogniţia socială, de altfel, este singurul domeniu de evaluare cognitivă care nici nu face parte din aria neurocognitivă. Pe baza consensului ştiinţific, a fost constituită, în cadrul proiectului, şi o baterie de evaluare neuropsihologică, MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), alcătuită din probe independente, cum ar fi Trail-Making, Continuous Performance

Test – CPT, Wechsler Memory Scale (WMS) – III Spatial Span, Neuropsychological Assessment Battery (NAB) – Mazes etc.

În continuare, vom prezenta o scurtă descriere a unor domenii de evaluare relevante sau relativ relevante pentru schizofrenie, cu particularităţile lor.

Atenţia/vigilenţa este sever afectată în schizofrenie, pacienţii întâmpinând dificultăţi de concentrare asupra unor activităţi importante (profesionale – de exemplu, elaborarea unui plan sau comunicarea cu un client sau interpersonale – de exemplu, interacţiunile sociale mai complexe) sau banale (de exemplu, conversaţii mărunte sau vizionarea unui program TV). Ea poate fi evaluată cu probe ce vizează performanţa continuă (de exemplu, Continuous Performance Test – CPT) şi selectivitatea atenţiei (de exemplu, d2 Test sau testul Stroop).

Memoria verbală implică două componente intricate, cea mnezică şi cea de învăţare verbală. Deficitul din acest domeniu poate afecta activităţile de învăţare şi retenţie a materialului verbal (de exemplu, efectuarea unor sarcini educaţionale – elaborarea unui proiect, înţelegerea şi memorarea unor concepte, sau profesionale – elaborarea şi susţinerea unei prezentări). Probele utilizate pentru investigarea acestui domeniu vizează retenţia unor liste de cuvinte (de exemplu, listele de cuvinte ale testului Rey sau ale Testului de învăţare verbală – CVLT), cu sarcini de reproducere sau recunoaştere.

Memoria vizuală implică, de asemenea, două componente intricate, ca şi în cazul memoriei verbale, cea mnezică şi cea de învăţare vizuală. Deficitul mnezic vizual poate afecta activităţile ce implică învăţare şi retenţie vizuală, cu impact în arii diverse (modalitatea vizuală reprezentând modalitatea perceptivă predominentă), cum ar fi, de exemplu, biasările tipice în percepţia situaţiilor interpersonale, care pot face dificilă testarea realităţii. Probele utilizate au, de obicei, ca sarcini, reproducerea prin desen sau recunoaşterea unor imagini (de exemplu, Testul de Retenţie Vizuală Benton). Acest domeniu are relevanţă relativă, rezultatele studiilor asupra relaţiei dintre nivelul sărac al memoriei vizuale şi nivelul funcţional fiind amestecate (23).

Memoria de lucru este un concept ce se referă la abilitatea de a reţine curent, în mod limitat, o cantitate de informaţie, abilitate

necesară derulării unor sarcini cognitive mai complexe, cum ar fi cele din activităţile de învăţare, planificare, calcul etc. Sarcinile tipice pentru evaluarea memoriei de lucru presupun retenţia imediată, identificarea sau distincţia, manipularea etc. a unor itemi verbali sau vizuo-spaţiali, cum ar fi şiruri de cifre, litere sau figuri (cercuri, puncte etc.). McKenna et al. (2002) menţionează mai multe studii legate de memoria de lucru în schizofrenie, majoritatea confirmând deficitul acesteia la pacienţii schizofreni (31). De asemenea, autorii menţionează un studiu interesant – Iddon et al., 1998, în care un grup de pacienţi schizofreni, cu nivelul intelectual nealterat, a fost testat în aria memoriei de lucru. Nu s-au revelat diferenţe semnificative în ce priveşte performanţa, comparativ cu lotul de control, dar, atunci când cele două grupuri au intrat într-un program (acelaşi) de antrenament al memoriei de lucru, lotul de control a îmbunătăţit performanţa, în timp ce lotul de pacienţi schizofreni nu a reuşit acest lucru (31).

Viteza de procesare presupune rapiditatea cu care este prelucrată informaţia, iar deficitul ei poate afecta ritmul şi sincronizarea unor activităţi cotidiene şi, implicit, afectarea funcţionării (inclusiv a funcţionării sociale). Probele cu care se investighează viteza de procesare conţin sarcini ce implică viteză (itemi pe unitate de timp) şi acurateţe (corectitudine în efectuarea sarcinii) în articularea sau asocierea logică, după nişte reguli/consemne predeterminate, a unor elemente, de obicei, cifre, litere, simboluri (de exemplu, Trail Making A, B sau Wechsler Adult Intelligence Scale – Digit Symbol Coding Test).

Fluenţa verbală se referă la capacitatea de producţie coerentă a limbajului, fie de producţie a cuvintelor după o regulă ce ţine de formă (fluenţă fonologică), fie de producţie verbală după o regulă semantică (fluenţă semantică). Sarcinile frecvente la astfel de probe se referă la producţia pe unitate de timp a unor cuvinte care încep, de exemplu, cu aceeaşi literă (fluenţă fonologică) sau la producţia de cuvinte care au un înţeles asemănător sau aparţin unei categorii de lucruri (fluenţă semantică). Deficitul fluenţei verbale poate afecta comunicarea persoanei şi, implicit, funcţionarea socială, tranzacţiile familiale, sfera vocaţională.

Un domeniu neurocognitiv oarecum sintetic îl reprezintă *funcţiile executive/funcţia executivă*, domeniu destul de eterogen şi divers definit, fapt ce duce la o oarecare dificultate de circumscriere şi precizare. Iată, în cele ce urmează, câteva aspecte care ar putea fi utile. Funcţiile executive vizează abilitatea de a angaja un comportament independent, cu scop şi orientat către scop (32). Funcţiile executive sunt conceptualizate ca având patru componente: voliţie, planificare, acţiune cu scop şi performanţă eficace (Lezak, 1995, cit. de DeLuca şi Chiaravalotti, 2004) (32). Cu alte cuvinte, funcţiile executive vizează abilităţi cognitive ce sprijină alte abilităţi cognitive mai specifice. Avem nevoie de abilităţi de a planifica şi iniţia acţiunile, precum şi de a asigura un control al performanţei (control al impulsurilor şi al acţiunii). Asta duce, însă, în planul operaţionalizării evaluării, la o mixare a domeniilor şi a instrumentelor. Astfel că putem măsura funcţiile executive cu ajutorul unor probe ce vizează atenţia selectivă (de exemplu, testul d2 sau testul Stroop) sau performanţa continuă (de exemplu, Continuous Performance Test – CPT) sau viteza de procesare (de exemplu, Trail Making) etc.

Cogniţia socială este domeniul care face excepţie de la atributul neurocognitiv şi presupune capacitatea individului de a intui la celălalt atitudini, intenţii, dispoziţii, comportamente şi de a răspunde la ele. Definiţiile şi delimitările, precum şi rolurile ei sunt divers abordate. Una din delimitările pe care le considerăm pertinente este cea oferită de Green et al., în 2008. Autorii afirmă că termenul de cogniţie socială se referă, în general, la operaţii mentale care stau la baza interacţiunilor sociale, incluzând perceperea, interpretarea şi generarea răspunsurilor la intenţiile, dispoziţiile şi comportamentele altora (33). Presupune domenii cum sunt teoria minţii (Theory of Mind – ToM), stilul atribuţional (Attributional Style – AS) şi percepţia afectelor/recunoaşterea facială a afectelor (34). Există în literatură termeni ce vizează acelaşi domeniu, cum ar fi percepţie socială, percepţie interpersonală etc.

Teoria minţii, numită şi mentalizare, vizează abilitatea de a deduce intenţiile, dispoziţiile şi credinţele altora (33). Deficitul de mentalizare/teoria minţii pare să fie semnificativ şi stabil în schizofrenie (35), mai pronunţat decât în alte tulburări şi independent de funcţionarea cognitivă (34).

Pacienţii schizofreni ştiu foarte bine, din experienţa trecută, că este foarte util şi uşor să deducă stările mentale ale altora şi continuă să încerce acest lucru, chiar şi atunci când mecanismul (care stă la baza teoriei minţii) nu mai funcţionează adecvat, inferenţele inadecvate ale acestora putând duce la deliruri de referinţă, delir paranoid, anumite tipuri de incoerenţă şi halucinaţii la persoana a treia (22).

Stilul atribuţional presupune modalitatea în care cineva găseşte explicaţii cauzale pentru rezultate pozitive sau negative (34). La pacienţii schizofreni AS presupune biasări cum sunt cele ce servesc personal (în engleză self-serving bias), adică pacientul îşi atribuie meritele pentru rezultate negative şi neagă responsabilitatea pentru rezultatele negative (Bental et al., 1994, cit. de Penn et al.) (34), personalizarea, adică atribuirea rezultatelor mai degrabă persoanelor decât evenimentelor, întâlnită, de exemplu, la pacienţi cu deliruri de persecuţie (Bental et al., 2001, Garety şi Freeman, 1999, cit. de Penn et al.) (34), atribuirea ostilităţii altora (Combs et al., 2007, cit de Green et al.) (33). Interesant de menţionat şi studiul realizat de Grant şi Beck (2009), care afirmă că anumite convingeri defetiste, în ce priveşte performanţa şi nevoia de acceptare de către ceilalţi, sunt variabile mediatoare între deficitul cognitiv, simptomatologia negativă şi slaba funcţionare în schizofrenie (36).

Recunoaşterea afectelor pare să fie deficitară la schizofreni în raport cu populaţia sănătoasă, dar nesemnificativ diferenţiată de cea a altor populaţii clinice (34). Autorii citează studii care afirmă că deficitul cel mai semnificativ se referă la recunoaşterea emoţiilor negative, cum ar fi cele de frică, tristeţe sau furie.

Deficitul social şi vocaţional. Deficitul social vizează reducerea nivelului de funcţionare socială. Funcţionarea socială, parte a funcţionării globale, a captat de multă vreme interesul cercet[torilor din zona tulburărilor psihotice şi se referă la *funcţionarea în relaţiile şi rolurile sociale*. Au fost create mai multe concepte echivalente, similare sau cu referire la funcţionarea socială: adaptare socială, competenţă socială, performanţă socială, abilităţi sociale etc.

Se pare că dificultăţile de funcţionare socială la pacienţii cu schizofrenie sunt prezente înainte de debut cu mai mulţi ani (37).

Mulţi dintre cei care vor suferi mai târziu de schizofrenie sunt persoane mai timide sau mai retrase în copilărie sau adolescenţă, socializând cu dificultate, iar alţii pot experienţia, în copilărie sau adolescenţă, probleme de control al impulsurilor, cu consecinţe de tipul conflictualităţii interpersonale, adaptare la reguli şi la autoritate etc. Odată debutată tulburarea, în absenţa unui efort de reabilitare, deficitul de funcţionare socială pare să rămână stabil (37).

Din punct de vedere al evoluţiei conceptuale, o temă legată de funcţionarea în relaţiile sociale merită atenţie, chiar dacă nu e nouă: *reţeaua socială*.

Conceptul de reţea socială provine din zona antropologiei sociale şi presupune faptul că oamenii nu coexistă cu societatea într-o relaţie amorfă, ci fiecare are un număr finit de legături cu ceilalţi, estimat între 1500 şi 2000 (38). Reţeaua socială este structurată aproximativ geometric, în funcţie de distanţa psihosocială, pe cinci „zone” de relaţie: zona personală (persoane cu care persoana convieţuieşte), zona intimă (persoane cu importanţă psihosocială ridicată şi cu care persoana interacţionează frecvent), zona eficace/operativă (persoane importante cu care interacţionează mai puţin sau persoane mai puţin importante, cu care interacţionează mai frecvent), zona nominală (persoane cunoscute, dar cu o mai mică importanţă şi cu puţină interacţiune) şi zona extinsă (persoane cunoscute sau cu care interacţionează prin intermediul altora).

Reţeaua socială a pacienţilor schizofreni pare să aibă anumite particularităţi ce pot creşte vulnerabilitatea. Importanţa reţelei sociale se poate observa cel mai bine la nivelul ei intim. La acest nivel s-au constatat diferenţe semnificative între persoanele sănătoase şi pacienţii schizofreni. Reţeaua socială a pacienţilor schizofreni este mult mai mică decât reţeaua socială obişnuită – între 8 şi 12 persoane, include frecvent persoane cu care nu are o relaţie de lungă durată – de exemplu, alţi pacienţi sau noi cunoştinţe, exclude frecvent persoane semnificative social – de exemplu, cunoştinţele vechi, nu prezintă un schimb comun instrumental – afectiv, relaţiile sunt fie instrumentale, fie afective, este caracterizată prin ambivalenţă emoţională, prezintă frecvent asimetrie

cu non-reciprocitate în ce priveşte schimburile instrumentale sau afective, prezintă un sistem închis de relaţii care izolează pacientul de influenţa socială (38).

Deficitul în *funcţionarea cotidiană*, cu referire la funcţionarea socială, vocaţională şi deprinderile cotidiene, pare să fie comun, cu eşecuri în ce priveşte gestiunea unor aspecte importante, cum ar fi aria ocupaţională, traiul independent şi succesul social (de exemplu, căsnicia sau relaţiile stabile) (39).

Există o relaţie robustă între deficitul cognitiv şi disfuncţia socială (40), deficitele neurocognitive par a fi asociate semnificativ cu capacitatea funcţională (capacitatea de a îndeplini sarcini, activităţi necesare sau dezirabile din viaţa de zi cu zi) şi cu nivele manifeste ale funcţionării cotidiene (41), iar reducerea deficitului cognitiv este asociată cu o îmbunătăţire a funcţionării sociale.

Funcţionarea vocaţională a pacienţilor cu schizofrenie este şi ea afectată, o slabă funcţionare ocupaţională fiind o caracteristică aproape universală a schizofreniei (42). Autorii citează studii care arată o rată a angajării între 10% şi 20%, alte studii relevând oricum mai puţin de 50%, precum şi studii pe termen lung în care se constată un declin vocaţional cu debut în etapa premorbidă şi cu evidenţiere a acestui declin după 6-18 luni de la primul episod, cu consecinţe la nivel individual, familial şi societal.

Alţi factori – urbanizarea, migraţia. Urbanizarea, în sensul de locare sau relocare în zone cu densitate demografică mare, precum şi migraţia presupun o creştere a riscului de decompensare schizofrenă. Cele două fenomene presupun o creştere a interacţiunii sociale, precum şi contextul unei intensificări a evenimentelor stresante ce solicită adaptare. McCrath et al. (2004) confirmă, într-un studiu de sinteză sistematică în intervalul 1965-2001, incidenţa crescută a schizofreniei în populaţiile urbane (43). Autorii confirmă, de asemenea, o incidenţă mai mare a schizofreniei asociată cu migraţia, chiar dacă menţionează anumite dificultăţi metodologice care vizează itinerariile de îngrijire, influenţele limbajului şi a factorilor socio-culturali asupra preciziei diagnostice, interferenţa factorilor socio-economici în procesarea datelor. Asocierea urbanicităţii

cu riscul crescut de decompensare schizofrenă este susţinut şi de alte studii, cum ar fi cel derulat de Weiser et al. (2007), efectuat pe 376.623 adolescenţi israelieni (44).

Doctrina evoluţionistă a schizofreniei. În ultimele decenii s-a impus o interpretare evoluţionistă a psihologiei şi psihiatriei (45). Aceasta analizează cum psihismul uman a evoluat în ultimul milion de ani, pornind de la strămoşii comuni cu cimpanzeii de acum 5.000.000 ani, prin selecţia unor particularităţi morfologice, dezvoltarea encefalului şi dezvoltarea unor modele comportamentale adaptative care parţial se transmit ereditar, prin modalităţi modulare. O deosebită importanţă se consideră că a avut mersul biped necesar adaptării la savana africană în care s-a dezvoltat omul, naşterea prematură cu realizarea maturării bio-encefalice extrauterin, sub îngrijirea mamei şi influenţelor psihologice ale mediului social, precum şi encefalizarea pronunţată, corelată cu dezvoltarea „creierului social" al limbajului articulat şi al controlului acţiunilor reactive, elaborate prospectiv. Dezvoltarea creierului social, care e, în mod specific, perturbat în psihiatrie, ar fi avut loc deoarece colaborarea indivizilor în grupul de hominizi era mai importantă adaptativ decât echiparea sa performantă pentru confruntarea individuală cu ambianţa. S-au dezvoltat astfel strategii de relaţionare pentru stabilirea ierarhiilor în grup, pentru cooperarea în acţiuni şi pentru formarea cuplurilor familiale de reproducere. O dezvoltare accelerată a creierului s-a produs în ultimii 150.000 ani, în corelaţie cu limbajul articulat, când hominizii au migrat din savana africană pe celelalte continente. Odată cu limbajul, care a avut ca punct de plecare „neuronii oglindă", s-a accentuat diferenţierea interemisferică şi cea dintre creierul masculin şi cel feminin. La om, câştigurile filogenetice şi modelele comportamentale adaptative, astfel sedimentate, se validează şi se completează în cursul ontogenezei, printr-un amplu proces educativ şi prin multiple influenţe psihosociale, în mediul uman cultural, structurat prin norme, valori şi vizarea transcendenţei. Tulburările psihice ar avea la bază nu doar influenţe ce apar în cursul ontogenezei, ci şi tendinţele bio-psihologice fixate de-a lungul filogenezei, a antropogenezei. Psihopatologia

ar rezulta din deviaţii, excese, copieri genetice greşite, mutaţii etc., care afectează schema „modulelor psihice funcţionale" transmise genetic. Schizofrenia – şi psihozele în general – ar constitui un preţ plătit pentru progresul realizat prin dezvoltarea creierului social, a autocontrolului şi a limbajului.

O primă teorie evoluţionistă asupra schizofreniei şi a psihozelor în general a dezvoltat Crow în anii '80 (46). El a susţinut că la baza schizofreniei stă perturbarea structurilor cerebrale ce s-au dezvoltat începând cu 150.000 ani în urmă, centrate pe zonele vorbirii articulate, şi pe asimetria interemisferică corelată cu diferenţele cerebrale sexuale. La bază ar sta o aberaţie în zona cromozomilor sexuali.

Zona e vulnerabilă, fiind o achiziţie filogenetică mai recentă. Multe date arată că, în schizofrenie, asimetria interemisferică e atenuată şi există unele diferenţe între sexe, privitor la vârsta debutului şi gravitatea evoluţiei, mai pronunţată la bărbaţi. Crow pledează pentru ideea unui continuum psihotic între schizofrenie şi patologia afectivă.

Burns comentează schizofrenia ca un „preţ plătit de om pentru dezvoltarea rapidă a creierului social" (47). Structura funcţională a „creierului social" stă la baza perceperii altor oameni, a înţelegerii intenţionalităţii lor, a posibilităţilor de cooperare. Ea susţine derularea cooperării, permite detectarea atitudinilor ostile şi a încercărilor de înşelare din partea altora, reglează dominanţa şi sumisiunea interpersonală. Pe lângă dezvoltarea limbajului articulat, omul se diferenţiază de maimuţele antropoide printr-o amplă dezvoltare a acestei capacităţi de „mentalizare" (care mai e numită Theory of Mind – ToM) ce se bazează în mare măsură pe interpretarea expresivităţii altora în situaţie. Această înţelegere situaţională a „minţii altora" – distinctă, dar similară cu propria minte – este amplificată prin dezvoltarea unor scenarii metareprezentaţionale, prin care se evaluează atitudinea altora faţă de sine. Şi, în corelaţie cu ataşamentul, capacitatea altora de a cunoaşte şi influenţa subiectul în intimitatea sa. O hiperfuncţie distorsionată a ToM ar conduce la trăirile de tip paranoid şi simptomele de prim rang Schneider. Astfel, funcţia adaptativă achiziţionată filogenetic a capacităţii de cunoaştere şi evaluare a minţii altora, a intenţionalităţii lor, alunecă psihopatologic

spre paranoidie schizofrenă. „Creierul social” se bazează pe cogniţia socială, pe percepţia feţei altora şi a expresivităţii acesteia, pe percepţia şi reprezentarea de sine în raport cu altii, pe decodarea informaţiilor despre stările afective şi intenţionale ale altora. Toate acestea implică multiple zone cerebrale între care: cortexul frontal dorsolateral, cel orbitofrontal, girusul temporal superior, amigdala, cortextul cingulat anterior şi cortextul parietal inferior. Sunt intens implicaţi „neuronii oglindă“. Pentru Burns, conectivitatea intraemisferică e mai importantă în acest domeniu decât cea interemisferică, diminuând astfel importanţa concepţiei lui Crow. Ipoteza că la baza unei importante părţi a psihopatologiei schizofrene ar sta o disfuncţie a creierului social apare ca plauzibilă, la fel cum nedezvoltarea capacităţii ToM e unul din aspectele esenţiale din autismul Kanner. Dar la fel ca în cazul acestuia, o parte din simptomatologie, de data aceasta cea dezorganizantă, e mai pregnant explicită de perturbarea altei funcţii cerebrale importante, cea a „coerenţei centrale” (48).

Brüne, acceptând ideile lui Crow şi Burns, e de părere că, în perspectiva evoluţionistă, schizofrenia continuă să rămână o enigmă. Ea este în mod evident o tulburare a celor mai noi achiziţii psiho-cerebrale, care implică limbajul articulat şi creierul social. Dar atrage atenţia asupra apariţiei unor noi achiziţii cerebrale importante, aşa cum este girusul paracingulat, care separă cortexul cingular anterior de partea medială a cortexului prefrontal, constituind o noutate evolutivă în susţinerea proceselor cognitive. Şi, la fel, zona lobului infraparietal care constă din girusul angular şi girusul supramarginal, implicată în distingerea şi reprezentarea sinelui ca agent al propriilor acţiuni, implicat în reflexivitate şi atribuire. Schizofrenul scapă de sub control mecanismele vizuale de inferenţa asupra stării mentale proprii şi a altora, face prea multe ipoteze pe care nu le poate sintetiza şi are dificultăţi în a integra datele contextuale şi informaţiile biografice. Mecanismele psihologice adaptative, câştigate prin evoluţie, depăşesc o extremă de integrare şi adaptare şi se manifestă disfuncţional. Această înţelegere a schizofreniei a fost conceptualizată de Wickefeld, împreună cu alte disfuncţii psihopatologice a unor mecanisme funcţionale adaptative – în conceptul de „disfuncţie dăunătoare” (Harmful Disfunction) (18).

Unul din aspectele pe care încearcă să le interpreteze psihopatologii evoluţionişti se referă la problema: de ce tulburarea nu dispare dat fiind faptul că schizofrenia se însoţeşte de o natalitate redusă. Răspunsul ar fi că, în cadrul spectrului schizofren, tendinţa spre boală e însoţită şi de unele avantaje biologico-antropologice, ca rezistenţa crescută la stres, la unele infecţii şi boli; o creativitate crescută.

Bibliografie

1. Boyce, W.T. Symphonic Causation and the Origins of Childhood Psychopathology. În *Developmental Psychopathology*, second edition, vol. 2 – *Developmental Neuroscience*, ed. de Cicchetti, D., şi Cohen, D.J. John Wiley & Sons, Inc., 2006.
2. Stone, M.H. History of Schizophrenia and Its Antecedents. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
3. McKenna, P. *Schizophrenia and Related Syndromes*. Routledge, 2007.
4. Chemama, R., Vandermersch, B. *Dictionnaire de la Psychanalyse.* Larousse, 2003.
5. Bloch, H., Chemama, R., Depret, E., Gallo, A., Leconte, P., Leny, J.-F., Postel, J., Reuchlin, M. *Larousse – Marele dicţionar al psihologiei*. Bucureşti: Ed.Trei, 2006.
6. Evans, D. *Dicţionar introductiv de psihanaliză lacaniană***.** Bucureşti: Paralela 45, 2005.
7. Lindsley, 0. R. *Operant conditioning methods applied to research in chronic schizophrenia*. Psychiatric Research Reports, 1956, 5, 118-139.
8. Ayllon, T., Michael, J. *The psychiatric nurse as a behavioral engineer*. The Journal of the Experimental Analysis of Behavior, October, 1959, 2 (4), 323:334.
9. Ayllon, T., Azrin, N. H. *The token economy: a motivational system for therapy and rehabilitation*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1968.
10. Bellack, A.S., Mueser, K.T., Gingerich, S., Agresta, J. *Social Skills Training for Schizophrenia. A Step-by-Step Guide*. Guilford Press, 1997.
11. Liberman, R.P., DeRisi, W.D., Mueser, K.T. *Social Skills Training for Psychiatric Patients.* Boston, MA: Allyn and Bacon, 1989.
12. Liberman, R.P. *Recovery From Disability. Manual of Psychiatric Reabilitation*. American Psychiatric Publishing Inc., 2008.
13. Watzlawick, P., Beavin, J.H., Jackson, D.D. *Une logique de la communication*. Seuil, Paris, 1972, 1979.
14. Cowan, P.A., Pape Cowan, C. Developmental Psychopathology from Family Systems and Family Risk Factors Perspectives: Implications for Family Research, Practice, and Policy. În *Developmental Psychopathology*, second edition, vol. 1 – *Theory and Method*, ed. de Cicchetti, D., şi Cohen, D.J. John Wiley & Sons, Inc., 2006.
15. Goldstein, M.J. The UCLA High-Risk Project. *Schizophrenia Bull* 1987; vol. 13 (3), 505:514.

16. Subotnik, K.L., Goldstein, M.J., Nuechterlein, K.H., Woo, S.M. and Mintz J. Are Communication Deviance and Expressed Emotion Related to Family History of Psychiatric Disorders in Schizophrenia? *Schizophrenia Bull* 2002; 28 (4) 719:729.
17. Minkovski, E. *Schizofrenia*. IRI, 1999.
18. Stanghellini, G. *Disembodied Spirits and Deanimated Bodies. The Psychopathology of Common Sense*. Oxford University Press, 2004.
19. Stanghellini, G. Schizophrenia and the sixth sense. În *Reconceiving Schizophrenia*, ed. de Chung, M.C., Fullford, K.W.M., Graham, G. Oxford University Press, 2007.
20. Sass, L.A., Parnas, J. Explaining schizophrenia: the relevance of phenomenology. În *Reconceiving Schizophrenia*, ed. de Chung, M.C., Fullford, K.W.M., Graham, G. Oxford University Press, 2007.
21. Bolton D, Hill J. *Mind, Meaning and Mental Disorder*. Oxford University Press, 1996.
22. Frith C. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates Ldt., 1992.
23. Keefe, R.S.E., Eesley, C.E. Neurocognitive Impairments. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
24. Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Méary, A., Schürhoff, F., Leboyer, M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Brit J Psychiat* 2008; 192, 248:257.
25. Geyer, A.G., Heinssen, R. New Approaches to Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 2005;31 (4): 806-809.
26. Stover, E.L., Brady, L., Marder, S.R. New Paradigms for Treatment Development. *Schizophrenia Bull* 2007; 33 (5): 1093-1099.
27. Marder, S.R., Fenton, W., Youens, K. Cognition in Schizophrenia – The MATRICS Initiative. *Am J Psychiat* 2004; 161:1.
28. Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter, Jr, W.T., Marder, S. R. The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophrenia Bull* 2006;32 (2): 214-219.
29. Tarrier, N. Negative Symptoms in Schizophrenia: Comments From a Clinical Psychology Perspective. Schizophrenia Bull 2006; 32 (2):231-233.
30. Neuchterlein, K.H., Robbins, T.W., Einat, H. Distinguishing Separable Domains of Cognition in Human and Animal Studies: What Separations Are Optimal for Targeting Interventions? A Summary of Recommendations From Breakout Group 2 at the Measurement and Treatment Research

to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. Schizophrenia Bull 2005;31 (4): 870-874.
31. McKenna, P., Ornstein T., Baddeley A.D. Schizophrenia. În *The Handbook of Memory Disorders*, second ed., editori Baddeley, A.D., Kopelman, M.D., Wilson, B.A.. John Wiley & Sons, Ldt., 2002.
32. DeLuca, J., Chiaravalloti, N.D. Memory and learning in adults. În *Comprehensive handbook of psychological assessment*, editor-şef Michel Hersen, vol.1, *Intellectual and neuropsychological assessment*, editori Gerald Goldstein and Sue R. Beers. John Wiley & Sons, Inc., 2004.
33. Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. Schizophrenia Bull 2008;34 (6): 1211–1220.
34. Penn, D.L., Addington, J., Pinkham, A. Social Cognitive Impairments. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
35. Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., Van Engeland, H. Theory of mind in schizophrenia. Meta-analysis. Brit J Psychiat 2007;191: 5-13.
36. Grant, P.M., Beck, A.T. Defeatist Beliefs as a Mediator of Cognitive Impairment, Negative Symptoms, and Functioning in Schizophrenia. Schizophrenia Bull 2009;35 (4): 798-806.
37. Mueser, K.T., Glynn, S.M., McGurk, S.R. Social and Vocational Impairment. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
38. Pattison, E.M., Pattison, M.L. Analysis of a Schizophrenic Psychosocial Network. Schizophrenia Bull 1981;7 (1):135-143.
39. Harvey, P.D. Assessment of everyday functioning in schizophrenia. *Innovations in Clinical Neurosci* 2011;8 (5): 21-24.
40. Bellack, AS. Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Is It Possible? Is It Necessary? Schizophrenia Bull 1992;18 (1): 43-50.
41. Palmer, B.W., Dawes, S.E., Heaton, R.K. *What* Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia? *Neuropsychol Rev* 2009;19: 365-384.
42. Mueser, K.T., Glynn, S.M., McGurk, S.R. Social and Vocational Impairment. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.

43. McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., Chant, D. *A* systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2004; 2-13.
44. Weiser, M., Van Os, J., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Nahon, D., Kravitz, E., Lubin, G., Shmushkevitz, G., Knobler, H.Y., Noy, S., Davidson, M. Social and cognitive functioning, urbanicity and risk for schizophrenia. *Brit J Psychiat* 2007;191: 320-324.
45. Brüne, M. *Textbook of Evolutionary Psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2008.
46. Crow, T.J. A Darwinian approach on the origins of psychosis. *Brit J Psychiat* 1995; 167:12-25.
47. Burns, J.K. *Descent of Madness. Evolutionary Origins of Psychosis and the Social Brain*. London: Routledge, 2007.
48. Brüne, M. Schizophrenia – an evolutionary enigma? *Neurosci and Biobehavioural Rev* 2003; 28:41-53.

Modelul diateză (vulnerabilitate) stres

Rolul terenului în etiopatogenia bolilor a fost susţinut din Antichitate de medicina hipocratică, iar pentru psihiatrie, el s-a afirmat la începutul sec. XX, prin doctrina „constituţiilor morbide”, emotivă, astenică, schizoidă etc. În prima jumătate a acestui secol, Kretschmer a susţinut ideea continuumului între schizotimie, schizoidie şi schizofrenie, indicând astfel că terenul personalistic are rol în apariţia şi manifestarea bolii. În anii '60, Meehl a adus în discuţie o predispoziţie pentru această boală, la unele persoane caracterizate prin „schizotaxie”, presupunând particularităţi cerebrale.

Teoriile *vulnerabilitate-stres* încep să domine aria etiologică şi aria evolutivă, începând cu anii ’80. Conform acestora, vulnerabilitatea unei persoane poate fi încercată sau potenţată de către stresorii psihosociali, statuând participarea factorilor psihosociali la debutul şi evoluţia patologiei schizofrene. Iată două modele clasice de tip vulnerabilitate-stress: cel al lui Zubin şi Spring şi cel al lui Neuchterlein şi Dawson.

Zubin şi Spring (1977) afirmă că stresorii endogeni sau exogeni determină o criză în toţi oamenii, dar depinde de intensitatea stresorilor şi de vulnerabilitatea (gradul de vulnerabilitate al) fiecăruia dacă criza va fi conţinută/gestionată homeostatic sau dacă se va ajunge la declanşarea unui episod de boală (1). Se face distincţia între vulnerabilitate şi episod, care se află într-o relaţie de tip trăsătură-stare. Vulnerabilitatea este un numitor comun pentru multiple perspective etiologice: ecologică, developmentală, genetică, cea legată de învăţare, neurofiziologică, cea legată de schimbările din mediul intern. Persoanele foarte vulnerabile sunt cele la care numeroasele contingenţe din viaţa cotidiană sunt suficiente pentru a determina un episod. Cu alte cuvinte, pragul critic pre-episodic de vulnerabilitate este atât de scăzut, încât exigenţele banale cotidiene pot fi suficiente pentru declanşarea unui episod. Felul în care un individ răspunde şi gestionează exigenţele (adaptarea) este important, iar competenţele, precum şi efortul şi abilităţile de ajustare (coping) sunt necesare a fi la un nivel suficient de mare pentru a preveni un episod sau pentru a reveni dintr-un episod.

Neuchterlein şi Dawson (1984) propun un model euristic de tip vulnerabilitate-stres, în care interacţiunea dintre caracteristicile stabile/de durată ale vulnerabilităţii (capacitate de procesare redusă, hiper-reactivitate autonomică la stimuli aversivi, deficite ale competenţei sociale şi de coping) şi stimulii din mediu (stresorii sociali şi reţeaua socială non-suportivă) duc la simptomele schizofrene trecând prin stări tranzitorii intermediare (supra-încărcare a capacităţii de procesare, hiper-activare autonomică, procesare deficitară a stimulilor sociali). Înainte de declanşare se instituie un cerc vicios din cauza feedbackului între stările intermediare tranzitorii şi stimulii de mediu, fapt care măreşte presiunea la nivelul stărilor intermediare tranzitorii (2).

După articolul princeps a lui Zubin şi Spring, modelul vulnerabilitate/stres s-a dezvoltat progresiv în psihiatrie, mai ales cu privire la schizofrenie, tinzând să înlocuiască tradiţionalul concept de „endogenie" care a fost înlăturat de DSM-III (1980). Conform acestui model, determinismul bolii este multifactorial, la predispoziţia genetică adăugându-se factorii de mediu, biologici – prenatali, perinatali şi postnatali – şi factorii de influenţare şi de stres psihosociali. Toţi aceştia se cumulează în timp, instituind o vulnerabilitate de fond, ce se accentuează în anumite momente ale ontogenezei, în principiu, în perioadele critice ale personogenezei şi ale ciclurilor vieţii. Cel puţin în prima perioadă a vieţii trebuie avută în vedere creşterea organică, maturarea sistemului nervos central şi cea endocrină, dezvoltarea psihologică a tinerilor. Vulnerabilitatea se află într-o relaţie inversă cu acţiunea stresorilor (1, 3). Astfel, dacă ea e foarte crescută, decompensarea şi apariţia episodului maladiv se poate produce la stresori minori. Şi chiar la solicitările obişnuite ale vieţii de zi cu zi, fapt care ar explica instalarea aparent necauzată actual a acestor tulburări (Fig. 1).

Rolul influenţelor şi stresorilor psihosociali e important, chiar dacă nu e totdeauna spectaculos. Aceştia pot acţiona lent şi prelungit, explicând astfel progresul acestui „determinism nonlinear" spre un moment „critic", „de ruptură" (aceste expresii sunt împrumutate din limbajul matematic ce comenta în acea perioadă determinismul în fizică, de exemplu, în cadrul termodinamicii lui Prigogine şi în „teoria catastrofelor") (4, 5).

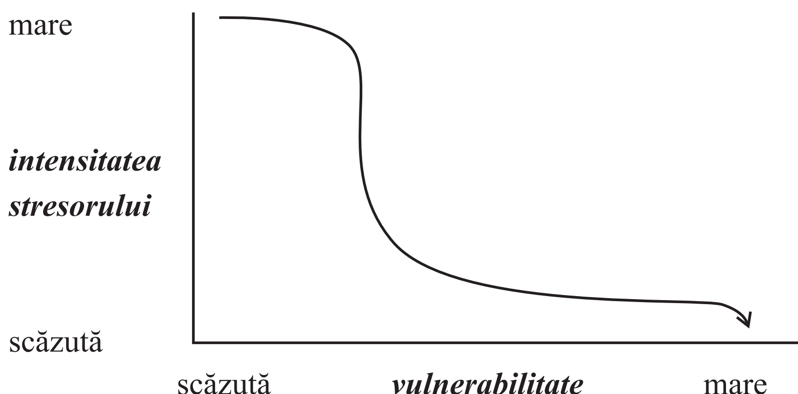


Fig. 1. Relaţia dintre vulnerabilitate şi stresori în condiţionarea episodului psihopatologic (după Zuckerman)

Schizofrenia a fost conceptualizată în sec. XX ca făcând parte din clasa tulburărilor psihotice cu debut la vârste tinere, în perioada încheierii adolescenţei şi a adultului tânăr şi care se manifestă prin episoade succesive ce au tendinţe spre defect şi cronicizare (Fig. 2).

Schizofrenia tipică se plasează în clasa 3, având şi variante ce se pot plasa în clasa 2 sau 4 (DSM-IV-TR). Corelaţia cu clasa 1 se realizează clinic prin intermediul particularităţilor şi a tulburării de personalitate

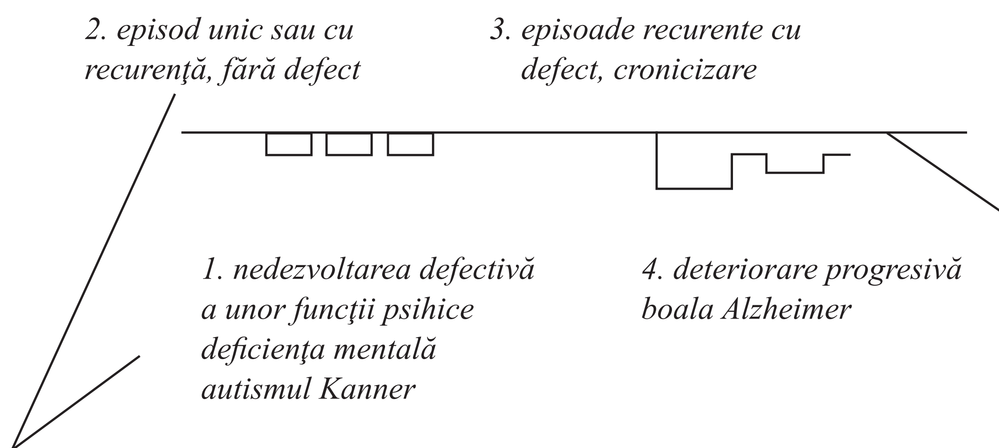


Fig. 2. Modele evolutive ale tulburărilor psihice

de tip schizoid a cărei caracteristici se suprapun în mare măsură cu cele descrise în spectrumul autist lărgit (5).

În clasa 3 se plasează şi mai multe tulburări nepsihotice: cele anxioase, obsesiv-compulsive, somatoforme etc. În raport cu acestea, schizofrenia se caracterizează nu doar printr-o intensitate şi simptomatologie psihotică, ci şi prin tendinţa la deteriorare evolutivă a unor cazuri; pe când majoritatea celor nepsihotice tind doar spre cronicizare. Faptul a fost deja sesizat de Kraepelin, care a denumit, iniţial, tulburarea „dementia praecox". Chiar dacă această deteriorare este parţial controlată în actualele condiţii de tratament şi management, ea poate exista, diferenţiind schizofrenia de modelul evolutiv altor psihoze, ca cele scurte şi tranzitorii sau a celor de tip afectiv în varianta lor standard. Această caracteristică evolutivă se corelează cu markeri şi simptome subclinice divers manifestate, care preced debutul în forme tipice. Constatările menţionate mai sus sunt integrate în prezent în conceptul de „spectru schizofren", ţinând cont de faptul că o serie de markeri şi caracteristici similare se întâlnesc şi la rudele de gradul întâi.

Abordarea unor tulburări psihice din perspectiva spectrului maladiv aduce o înţelegere lărgită a cazuisticii psihiatrice. Spectrul este înţeles însă, deocamdată, puţin diferit, în funcţie de tulburarea ţintă. Astfel sunt: spectrul tulburării bipolare, autiste, obsesiv-compulsive. În raport cu acestea, în schizofrenie, doctrina vulnerabilitate/stres e cel mai direct aplicată. Ea a condus şi la ipoteza neurodevelopmentală ce s-a dezvoltat în contrapondere cu cea neurodegenerativă. Conform acesteia, vulnerabilitatea genetică poate fi accentuată prin factori ambientali biologici, mai ales în faza intrauterină prenatală şi în cea perinatală; aceşti factori cumulaţi marchează dezvoltarea ulterioară a encefalului, mai ales migrarea neuronală şi încheierea cu succes a acestui proces la capitolul adolescenţă, prin mielinizarea completă şi realizarea finală a conexiunilor interneuronale. S-ar ajunge, astfel, în schizofrenie, la o disconectivitate interneuronală. Procesul ulterior, neurodegenerativ, nu e negat; dar el e limitat şi nu se desfăşoară după modelul moarte neuronală însoţită de glioză, la fel ca în boala Alzheimer.

Ca şi markeri biopsihologici, la persoanele vulnerabile pentru schiofrenie – şi în mare măsură la rudele de gradul întâi – se inventariază:

lărgirea ventricolilor laterali, mişcări ale globilor oculari; deficienţe ale funcţiilor neurocognitive şi de cogniţie socială, microsimptome neurologice, performanţe reduse în domeniul academic, profesional şi de relaţionare socială.

Un alt aspect important al abordării longitudinal evolutive a schizofreniei, corelat cu doctrina vulnerabilitate/stres, este faptul că, la multe cazuri, se pot decela manifestări simptomatice subclinice, uneori subtile, diferite de episodul propriu-zis de boală, cu mult timp înainte ca acesta să se manifeste clar.

În prim-plan se plasează „schizotipia”, flancată înspre normalitate de „schizotaxie” (Mehl) şi de „simptomele bazale” descrise de şcoala din Bonn. Iar în direcţia bolii manifeste, se poate menţiona „prodromul”, acesta din urmă neaducând întotdeauna la un episod clinic evident. Pe de altă parte s-a constatat că manifestarea simptomatică a bolii nu este totdeauna diagnosticată şi tratată decât după o evoluţie clară a simptomelor de luni de zile; astfel încât, frecvent se întâlneşte o „perioadă a bolii netratată” (DUP). Iar, după episoadele maladive, chiar dacă nu rămâne un defect clinic sau social evident, vulnerabilitatea poate creşte, atât prin factorii intrinseci, cât şi prin factori extrinseci. Astfel încât, o recădere se poate petrece ulterior la stresori tot mai mici, mai ales în lipsa terapiei.

Există, deci, cazuri în care vulnerabilitatea pentru schizofrenie e puţin exprimată clinic – chiar dacă sunt prezenţi markeri – şi cazuri la care ea este variat exprimată şi în afara episodului, indicând o predispoziţie şi un risc crescut (Fig. 3). Din acest motiv, care include debutul lent progresiv, există dificultăţi în evaluarea incidenţei anuale a schizofreniei, precum şi a evaluării rolului evenimentelor stresante de viaţă în debutul bolii, în mod similar cu identificarea acestora în psihozele scurte şi tranzitorii. S-a încercat, şi în schizofrenie, evidenţierea unor astfel de evenimente, cercetările făcute indicând că ele ar fi crescute cu trei săptămâni înainte de internare (Brown & Birley, 1968, 1970). Dar dificultăţile metodologice au făcut să nu se insiste asupra acestui tip de cercetare.

Modelul vulnerabilitate/stres evidenţiază prezenţa unor particularităţi caracteriale şi de performanţă, a markerilor şi a deficienţelor cognitive, pentru mare parte din cazuri, cu mult timp înainte de apariţia

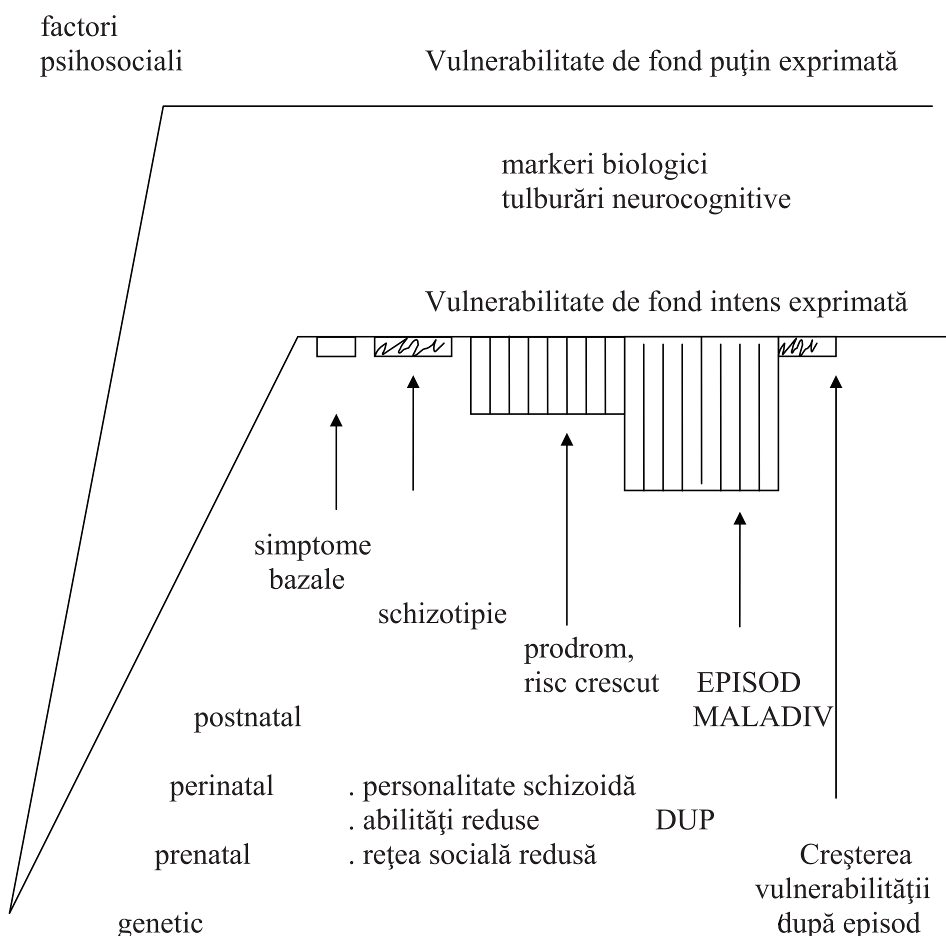


Figura 3 Nivele de vulnerabilitate pentru episoadele schizofrene

primului episod clinic. Această vulnerabilitate este abordată în prezent predominent din perspectiva studiilor biologice, a geneticii şi a cercetării modelului neurodevelopmental, fiind trecut în plan secund interesul pentru influenţele trenante intrafamiliare, ce se desfăşoară de-a lungul copilăriei şi care au focalizat interesul în urmă cu câteva decenii, sub influenţa psihanalizei. Existenţa vulnerabilităţii, abordată strict biologic, nu explică însă suficient apariţia primului episod de boală.

Deoarece acesta se petrece, cel mai frecvent, la sfârşitul adolescenţei şi începutul vieţii de adult tânăr, s-au invocat modificările corporal

neuronale fireşti din punct de vedere developmental care se produc în această perioadă. Totuşi, persistă o importantă zonă de necunoscut care face ca unele ipoteze psihologice să nu poată fi certamente înlăturate, deşi sunt ipotetice. Astfel, în perioada intrării în viaţa adultă se petrec importante schimbări în redefinirea identităţii sinelui, care se confruntă cu un orizont de probleme crescut şi trebuie să se angajeze în proiecte de autodefinire responsabilă, într-un „spaţiu social neprotejat", marcat de riscuri, de noi norme şi valori. Asumarea rolurilor sociale mature, angajarea afectiv socială în întemeierea unei familii şi în paternitate, sunt procese care solicită global personalitatea, psihic, moral şi, bineînţeles, cerebral corporal. Toate acestea nu pot fi evidenţiate metodologic ca „evenimente de viaţă discrete", în mod similar cum nu pot fi înregistrate astfel influenţele continui intrafamiliale şi din mediu social intim ce se petrec în cursul personogenezei. În aceeaşi categorie a solicitărilor psihice dificil de evidenţiat altfel decât analitic hermeneutic, fac parte eşecurile şi frustrările, care nu se exprimă prin acte şi evenimente constatabile din exterior. Eşecul poate rezulta astfel, la tineri, din neîmplinirea unei aşteptări sau a unui proiect în care a investit afectiv, aşa cum ar fi încrederea şi dragostea în raport cu altă persoană. Proiect care, la rândul său, poate fi nerealist, marcat de particularităţile anormale ale persoanei.

Există însă şi aspecte ce pot fi mai uşor evidenţiate în aria factorilor personali care exprimă vulnerabilitatea pentru boală. Aceasta se referă la capacităţile de coping şi la reţeaua de suport social (6, 7).

Abilităţile de coping nuanţează particularităţile caracteriale – schizoide, schizotaxice – şi le precizează operaţional. Este vorba de: – abilităţi pragmatice de a rezolva problemele curente ale vieţii de zi cu zi; – abilităţi de relaţionare socială, de a menţine o relaţie, de a face faţă stresului emoţional relaţional; – abilităţi de coping cu stresul; – abilitatea de a se relaxa. Se consideră că retragerea socială, reducerea intereselor şi a implicării în situaţii solicitante pragmatic sunt strategii neconştiente de apărare. Coordonatele problemei au fost marcate de studiul lui Wing şi Brown, care au arătat cum suprastimularea psihosocială accentuează simptomatologia pozitivă din schizofrenie, iar substimularea pe cea negativă la cazurile de schizofrenie cu evoluţie îndelungată (8, 9).

Prin extrapolare, ţinându-se cont şi de studiile cognitiviste care au demonstrat deficitul de filtru atenţional şi de ierarhizare a informaţiei la schizofreni, se poate corela deficienţa în abilităţi a persoanelor vulnerabile pentru schizofrenie – şi cu atât mai mult a celor care au trecut printr-un episod maladiv – cu expunere la o agresiune informaţională crescută. Deficienţele neurocognitive şi de cogniţie socială pot acţiona prin intermediul dificultăţilor de coping, corelându-se cu insuficienta capacitate de filtrare ierarhizată a stimulilor şi de înlăturare, la nivelul percepţiei senzoriale, a bombardamentului informaţional.

Un aspect special care interferează cu problema stresorilor psihosociali – şi pe care modelul neurodevelopmental îl minimalizează – este reţeaua de suport social care, în mod normal, constituie un tampon pentru stresori (5, 7). Aceasta constă din acele persoane despre care subiectul e convins că îl vor ajuta în perioade de criză şi în problemele curente ale vieţii zilnice – aspect subiectiv; şi care de obicei îl şi ajută efectiv – aspect obiectiv. Numărul acestora e mult mai redus decât cel al reţelei sociale în general, constând din 10-20 de persoane, parte din familie, parte din afara familiei, cu rol protectiv, de sprijin şi de filtru a stresorilor. La persoanele vulnerabile pentru schizofrenie, această reţea este mult mai redusă decât la normali – tot în corelaţie cu structura schizoidă – faptul favorizând invazia informaţiilor şi solicitărilor stresante. Dimensiunea redusă a acestei reţele la debut e un factor de prognostic negativ. De obicei, există tendinţa ca, odată cu evoluţia, reţeaua de suport social să se reducă în continuare. Programele de reabilitare psihosociale vizează şi ameliorarea sau protezarea acestei reţele.

Reţeaua de suport social e considerată ca factor extrinsec de nonvulnerabilitate, la fel cum abilităţile personale pot fi un factor intrinsec (6, 10). Faptul explică de ce schizofrenii, care locuiesc şi trăiesc singuri, evoluează mai nefavorabil decât cei cu familie sau cei îngrijiţi de persoane protectoare suportive şi echilibrate (4, 5, 8, 9). Schimbările de viaţă, ce se petrec relativ lent în diverse perioade şi contexte, pot fi indirect stresante, prin nevoia de readaptare la noi exigenţe sociale, la un alt ritm şi volum de solicitări, prin nevoia refacerii unei noi reţele de suport social. În acest sens, pot deveni stresante, pentru cei vulnerabili, evenimentele obişnuite

ale ciclurilor vieţii profesionale, locative sau afectiv maritale. Şi chiar cele dorite şi fireşti în cursul vieţii unei persoane, cum ar fi angajarea în muncă după terminarea studiilor, o avansare profesională, căsătoria şi naşterea unui copil, mutarea într-o nouă locuinţă sau localitate, plecarea sau venirea unui nou membru în familie etc. În astfel de împrejurări, volumul de solicitări creşte pentru oricine. Suportul social adecvat în cursul schimbărilor din ciclurile vieţii, nici prea intruziv, nici prea neglijent, este un aspect psihosocial subtil care, în cazul în care e insuficient, poate expune subiectul unor stresori nevizibili la prima vedere.

Problema rolului stresant al vieţii urbane, al industrializării şi al migraţiei se poate pune, de asemenea, în această perspectivă a gestionării unor solicitări crescute, în lipsa unor factori protectori echilibraţi şi suficienţi, care să ajute la filtrarea şi selectarea lor în raport cu disponibilităţile subiectului.

În aria factorilor psihosociali negativi pot fi contabilizate şi stigmatizarea şi rejectarea socială a schizofrenilor, părăsirea lor în izolare. Şi, în general, orice situaţie care duce la o supra sau substimulare psihosocială, în raport cu capacităţile reduse de asertare, de gestionare a solicitărilor şi informaţiilor, ce rezultă din vulnerabilitatea de fond şi cea circumstanţială.

Rolul stresului este luat în considerare, în prezent, cu referire la întemeierile neurobiologice şi developmentale.

Keshavan, Gilbert şi Diwadkar menţionează că există cel puţin trei formulări *developmentale*: una care vizează dezvoltările creierului în perioadele prenatală şi perinatală, una care se referă la anomaliile developmentale din preajma adolescenţei şi cea de-a treia se referă la procesele graduale neuroregresive după debutul bolii (11). Autorii menţionează legătura dintre deficitele neurocognitive, clasic amintite în schizofrenie (deficitul mnezic, cel de procesare atenţională şi de funcţionare executivă), şi anomaliile neurodevelopmentale ce presupun inclusiv alterări anatomice cerebrale morfometrice pre-morbide. Deficitele neurocognitive au fost constatate şi la rudele de gradul întâi ale pacienţilor, cu performanţe intermediare între cele ale subiecţilor sănătoşi şi cele ale pacienţilor. Sintetizând o serie de date despre alterările

neurobiologice, de la cele morfometrice până la cele microscopice şi moleculare, autorii precizează clar legătura dintre schizofrenie şi deficitele neurocognitive pre-morbide, precum şi legătura dintre aceste deficite şi anomaliile neurodevelopmentale.

Bearden et al. susţin că modelele diateză-stres ale schizofreniei sugerează că stresul environmental poate interacţiona cu vulnerabilitatea genetică în declanşarea simptomelor psihotice, exacerbarea lor pe durata tulburării şi recădere (12).

Gilmore şi Murray citează studii gemelare care arată o participare a *factorilor de mediu* de aproximativ 20% ca factori de risc în schizofrenie (13). Aceiaşi autori dezbat participarea factorilor prenatali şi perinatali vulnerabilizanţi, categorizând patru mecanisme majore de acţiune: hipoxia – ischemia, infecţia şi inflamaţia, malnutriţia şi reacţiile la stres. Stresul psihologic matern pare a avea o relevanţă mică, dar reacţiile de stress la complicaţiile prenatale şi perinatale par un risc real şi pot cauza modificări neurodevelopmentale cu potenţial schizofrenogen.

Participarea stresului la vulnerabilizare şi la declanşare este studiată inclusiv cu ajutorul metodologiei de abordare neurobiologică. De exemplu, Corcoran et al. trec în revistă studii animale şi umane ce vizează legătura stresului cu deficitele mnezice, din cauza toxicităţii hipocampale, ca urmare a creşterii nivelului de cortizol în condiţii de stres. Autorii remarcă diferenţa semnificativă între ponderea evenimentelor de viaţă în perioada de dinaintea declanşării la pacienţii cu debut de schizofrenie şi populaţia sănătoasă. În 43% din studiile urmărite, incidenţa evenimentelor de viaţă recente este semnificativ mai mare la pacienţii cu schizofrenie.

Toate acestea sunt menţionate de autori cu o oarecare rezervă în legătură cu limitările metodologice şi cu punctarea necesităţii aprofundării studiului interacţiunii dintre mediu şi componenta genetică, atât în context clinic, cât şi în laborator.

***

În concluzie, doctrina vulnerabilitate/stres este un cadru larg de sistematizare şi sintetizare a factorilor etiopatogenetici ce intervin în schizofrenie. Ea permite reunirea comprehensivă a factorilor

cumulativi de vulnerabilizare, genetici, biologici, ai caracteristicilor individual psihologice şi psihosociale. De asemenea, ea propune ideea creşterii circumstanţiale a vulnerabilităţii de fond în anumite perioade ale ontogenezei şi a ciclurilor vieţii, atât prin factori developmentali biologici, cât şi prin schimbările de viaţă, fie că acestea sunt fireşti şi dorite, fie că ele sunt părţi ale unor procese macrosociale mai ample. Luarea în considerare a variabilelor individuale e importantă, de la aspiraţii şi proiecte mai mult sau mai puţin realiste, la capacităţile de coping şi de realizare a unor alianţe interpersonale; corelate acestora pot fi trăirile negative şi demoralizante de frustrare şi eşec. În sfârşit, funcţionarea unui filtrul echilibrat în raport cu solicitările şi stresorii ce vin din direcţia reţelei de suport social, e de asemenea importantă. Această instanţă eprezintă o zonă de posibilă intervenţie terapeutică.

Ansamblul de date, pe care modelul vulnerabilitate/stres îl poate reuni, presupune desigur integrarea sa în modele interpretative testabile.

Bibliografie

1. Zubin J., Spring, B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86 (2): 103 – 126.
2. Neuchterlein K H, Dawson, M.E. A Heuristic Vulnerability/Stress Model of Schizophrenic Episodes. *Schizophrenia Bull* 1984;10 (2): 300-312.
3. Zuckerman M. *Vulnerability to Psychopathology. A Biosocial Model*. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 1999.
4. Lăzărescu M. Social Factors in the Ethiopatogenesis of schizophrenia. În Seva A (eds). *The European Handbook of Psychiatry and Mental Health*. Zaragoza: Ed. Antropos, 1991, 751-753.
5. Lăzărescu M. *Bazele Psihopatologiei Clinice*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 2010.
6. Kaplan NB. *Psychosocial stress. Trend In Theory and research*. New York: Academic Press Inc, 1983.
7. Gottlieb B H *Social Networks and Social Support*. Beverly Hills: Calif. Sage Publishers, 1980.
8. Vraşti R, Lăzărescu, M. Întinderea şi calitatea reţelei sociale, atribut al evoluţiei în schizofrenie. *Neurologie, Psihiatrie, Neurochirurgie* 1985; 4: 303–308.
9. Wing J K, Brown, G.W. *Institutionalism and schizophrenia.* Cambridge University Press, 1970.
10. Beels C C et all. Measurement of Social Support in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1984;10 (3): 410-411.
11. Keshavan M S, Gilbert, AR., Diwadkar, V.A. Neurodevelopmental Theories. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
12. Bearden C E, Meyer, S.E., Loewy, R.L., Niendam, T.A., Cannon, T.D. The Neurodevelopmental Model of Schizophrenia*:* Updated. În *Developmental Psychopathology*, second edition, vol. 3 – *Risk, Disorder, and Adaptation*, ed. de Cicchetti, D., şi Cohen, D.J. John Wiley & Sons, Inc., 2006.

13. Gilmore J H, Murray, R.M. Prenatal and Perinatal Factors. În *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, ed. de Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. American Psychiatric Publishing Inc., 2006.
14. Corcoran C, Mujica-Parodi, L., Yale, S., Leitman, D., Malaspina, D. Could Stress Cause Psychosis in Individuals Vulnerable to Schizophrenia*? CNS Spectr*. January 2002 ; 7 (1): 33-42.

TABLOUL CLINIC AL SCHIZOFRENIEI

Simptomatologia schizofreniei

Schizofrenia a fost descrisă iniţial ca „demenţă precoce” de către Kraepelin, deci cu accent pe tulburările cognitive. Bleuler a atras atenţia asupra dezorganizării psihice, Jaspers asupra tulburărilor „eului”, Schneider asupra perturbării sinelui nuclear care nu mai poate controla intimitatea subiectului, Langdfeld asupra depersonalizării. Adăugându-se polarizarea propusă în ultimele decenii între simptomatologia pozitivă şi negativă, e conturat astfel tabloul semiologic al acestei boli.

Schizofrenia a fost considerată de la început şi tot timpul ca o boală în care predomină perturbarea funcţiilor cognitive, dar altfel decât în suferinţele organic cerebrale. Ultimele decenii au evidenţiat tulburări în neurocogniţie şi cogniţia socială.

Simptomatologia schizofreniei e prezentată în manuale şi monografii (1, 2, 3, 4, 5), urmând firul celor trei facultăţi psihice considerate fundamentale în sec. XIX: afectivitatea (emoţii, dispoziţii), voliţia (motivaţie, decizie, comportament) şi cogniţia.Vom urma această tradiţie în ordinea menţionată, lăsând la capăt aspectul cognitiv cel mai important care poate include şi tulburările eului. Simptomele comunicării şi relaţionării sociale pot fi cuprinse în aceste cadre. Tulburările afective şi volitive sunt predominant plasate în dimensiunea schizofreniei negative (schizo-) iar cele cognitive predominant în cea a schizofreniei pozitive (schizo+), în conformitate cu scalele lui Andreasen (6, 7).

Inventarierea simptomatologiei psihopatologice a schizofreniei se bazează pe tradiţie. O mare parte a tradiţiei a avut însă în vedere o cazuistică azilară, punând accentul pe o simptomatologie ce era pregnantă în acea ambianţă (8). Schizofrenia în context comunitar prezintă o

altă pondere a simptomelor, unele, care erau considerate importante sau patognomonice, întâlnindu-se foarte rar în această ambianţă. De asemenea, ideea de spectru schizofren cere să se ţină cont de simptomele subclinice şi preclinice şi de cele ce sunt partajate cu tulburări apropiate sau cu care schizofrenia este frecvent comorbidă. Unele simptome predomină la stările schizotipale şi au legătură cu trăiri normale. Totuşi o prezentare tradiţională a simptomatologiei e necesară, gruparea şi semnificaţia simptomelor urmând a fi comentat ulterior.

Simptome afective şi de relaţionare socială

Tocirea sau aplatizarea afectului se manifestă ca o scădere caracteristică a expresiei emoţionale, reactivităţii şi sentimentelor. Ea poate fi observată de interlocutor prin faptul că expresia facială rămâne neschimbată în raport cu circumstanţele, mişcările spontane sunt diminuate, la fel ca expresivitatea mimico-gestuală, contactul vizual e redus, pacientul nu reacţionează prin zâmbet şi râs, când e cazul. Aceste aspecte expresive se cer diferenţiate de sindromul extrapiramidal ce apare la impregnarea cu unele neuroleptice. Afectivitatea exprimată este aplatizată, tocită sau incongruentă, neadecvată, vorbirea e lipsită de inflexiuni. Pacientul se autodescrie ca şi „golit” afectiv, pustiit, incapabil de a simţi, de a avea sentimente, „rece” afectiv. Sentimentul e diferit de tristeţe sau disforie.

Neadecvarea sau incongruenţa afectivă se manifestă prin răspunsuri emoţionale neadecvate situaţiei (de exemplu, râde într-o situaţie ce impune tristeţea), manifestări afective neadecvate şi nemotivate (plâns, anxietate, iritabilitate, râs, fără o legătură semnificativă cu situaţia).

Anhedonia şi asocialitatea se referă la dificultăţile pacientului în trăirea interesului şi a plăcerii, mai ales în direcţia relaţionării interpersonal sociale. Practic, el nu e interesat şi nu se bucură de nimic. Lipsa de interes şi plăcere vizează activităţile productive şi recreaţionale, activitatea sexuală, sentimente de intimitate, apropiere şi afecţiune faţă de alţii, faptul de a avea şi întreţine contacte şi relaţii sociale (cu prieteni, colegi, cunoştinţe). Subiectul se autodescrie ca o persoană care a pierdut capacitatea de a se bucura, ataşa şi rezona împreună cu lumea, cu alţii,

chiar de a suferi. E vorba de o constatare hiperreflexivă lucidă, diferită de anhedonia depresivă.

Tocirea, aplatizarea, răceala afectivă anhedonică şi hiperreflexivă sunt destul de caracteristice schizofreniei, marcând atitudinea de indiferenţă prin care subiectul se raportează la alţii, lume, evenimente şi sine. Indiferenţa faţă de sine se manifestă prin dezinteresul faţă de aspectul său social şi lipsă de reactivitate faţă de elogiu, blam, critică sau apreciere pozitivă. Această atitudine poate fi prezentă şi în spectrul schizofren, la tulburarea schizotipală, tulburare de personalitate schizoidă şi în schizotipie. Răceala afectivă cu hipoemotivitate se întâlneşte şi în tulburarea de personalitate antisocială, la „psihopat", care, însă, e hiperpragmatic.

Alte dispoziţii afective, ce se pot întâlni în schizofrenie, sunt: **anxietatea,** care se poate manifesta fie „liber flotant", fie ca anxietate fobică corelată paranoidiei când poate fi însoţit de iritabilitate ostilă; e**uforia,** ce însoţeşte uneori ideile de grandiozitate, caz în care se cere evaluată eventualitatea unui episod schizomaniacal; **depresia,** care a fost frecvent comentată ca prezentă în tabloul clinic al schizofreniei, cu elemente semiologice diferite de simptomatologia schizo-, şi având o condiţionare variată. Prezenţa depresiei ridică problema episodului schizo-depresiv.

Ambivalenţa afectivă şi atitudinală faţă de anumite persoane este o expresie a fenomenului global psihopatologic de ambivalenţă, pe care Bleuler l-a descris la schizofreni.

Simptomele afective se articulează cu relaţionarea socială şi cu patologia eului-sinelui; faptul se repetă la simptomele volitiv comportamentale şi la cele cognitiv comportamentale.

Simptome din sfera volitivă, a perturbării funcţiei motivaţional comportamentale

Avoliţia, abulia. Subiectul nu se poate decide pentru acţiune şi/sau nu se poate mobiliza pentru acţiune, nu se poate dinamiza pentru a iniţia şi persista în sarcini. Fenomenul se petrece în afara tristeţii şi a altor simptome depresive, fiind, de multe ori, însoţit de luciditate, de hiperreflexivitate. Pacientul poate fi în mod continuu atent la procesul

decizional, de mobilizare şi acţiune, care nu se desfăşoară spontan, astfel încât subiectul rămâne blocat, în inactivitate. Există o legătură strânsă cu starea amotivaţională, anhedonică, de lipsă de interes şi indiferenţă apatică globală.

Caracteristic e faptul că schizofrenul stă mult timp „fără să facă nimic”, fără să aibă iniţiative spontane sau să reacţioneze. Se deteriorează şi autoîngrijirea, cu neglijarea igienei personale şi a aspectului, ce poate deveni bizar. Activităţile profesionale şi casnice se reduc, devin fragmentare şi neorganizate, până la inactivitate totală. Pacientul tinde să fie inert fizic, pasiv, petrece timpul privind televizorul, făcând pasienţe sau meditând pe teme abstracte. E lipsit atât de iniţiativă, cât şi de respondenţă la solicitări. Subiectiv, resimte o diminuare a energiei fizice şi mai ales a capacităţii de a trece de la decizie la act. Uneori, astenia resimţită ocupă o poziţie importantă, fiind însoţită de cenestopatii.

Ambivalenţa şi ambitendenţa. Subiectul nu se poate decide ferm asupra unei opţiuni motivaţionale şi comportamentale. Chiar dacă iniţiază un comportament, îl părăseşte pentru altul sau pentru opusul său. Fenomenul se desfăşoară în cadrul ambivalenţei ce cuprinde tot psihismul (Bleuler), atât în plan afectiv, cât şi cognitiv. Ea se poate manifesta şi ca „geometrism morbid” (Minkowski) (9) sau tendinţă morbidă spre simetrie; aceste cazuri constituie o punte spre patologia obsesiv-compulsivă.

Stereotipii, ritualuri şi ceremonialuri – constau în mişcări ce se repetă identic, fără un obiectiv pragmatic sau comunicaţional; deşi, o referinţă la comportamente cutumiere sau intenţii de act cu un anumit scop, poate fi uneori descifrată. Stereotipiile se exprimă nu doar prin mişcări relativ simple, ci şi prin limbaj şi gândire, prin repetarea aceluiaşi clişeu expresiv, în mod decontextualizat. La o extremă, şi anumite poziţii fixe pot fi considerate ca stereotipe, dacă se repetă nemotivat, fiind etichetate ca „postúri”. Ritualurile se pot corela sau asemăna cu activităţi zilnice banale – de culcare, mâncare, plecare de acasă – şi, în general, cu pregătirea unei acţiuni pragmatice, care, însă, nu mai are loc. Ceremonialurile sunt mişcări mai complexe, fără obiectiv pragmatic, care se repetă identic, putând avea un aspect manierist. Denumirea este

împrumutată de la ceremonialurile sociale Ceea ce caracterizează însă ansamblul de manifestări motorii şi expresive e decontextualizarea şi netranzitivitatea lor.

Comportament dezorganizat. Manifestarea comportamentului pacientului este lipsită de argumentare şi logică sau se bazează pe o motivaţie ciudată, derivată dintr-o gândire dezorganizată. Comportamentul este neadecvat situaţiilor şi nu respectă normele comunitare. Pacientul se poate dezbrăca şi masturba în public, umblă vara cu căciulă şi fular, face cumpărături şi investiţii absurde, acte ilogice, uneori comportamente agresive sau de perturbare socială pe care nu le motivează, vorbeşte şi râde singur etc.

Sindromul cataton. Acest sindrom a fost iniţial descris ca o psihoză separată de către Kahlbaum, integrat în schizofrenie de Kraepelin şi comentat ulterior cu variate semnificaţii clinice, între care acela de a fi o posibilă manifestare tip infecţios din unele boli encefalice, de a fi o entitate morbidă aparte – catatonia febrilă malignă a lui Stauder – sau de a avea o semnificaţie biopsihologică adaptativă (de sumisiune faţă de agresor şi de mimare a morţii). În varianta în care acest sindrom a fost inclus în simptomatologia schizofreniei – care se întâlneşte statistic tot mai rar în ultimele decenii – catatonia apare ca un sindrom psihomotor ce oscilează între doi poli: polul stuporului cataton în care pacientul păstrează o poziţie fixă şi bizară, în hipertonie, fiind areactiv la stimuli, lipsit de spontaneitate psihică şi cu fenomene de opozitivitate (se opune mişcărilor imprimate) sau de „flexibilitate ceroasă" (păstrează poziţia motorie imprimată); celălalt pol este unul al agitaţiei stereotipe, în sensul că subiectul se mişcă în permanenţă, fără un scop precis, într-un spaţiu restrâns, repetând aceleaşi mişcări şi gesturi. Aceşti doi poli se unesc printr-o stare în care subiectul este hipersugestionabil şi manifestă fenomene de ecou psihic: ecomimie (repetă spontan, ca în oglindă, mimica interlocutorului), ecopraxie (imită gesturile interlocutorului), ecolalie (imită vorbele interlocutorului). În ansamblu, în sindromul cataton, subiectul are un contact dificil sau absent cu ambianţa, cu contextul situaţional; în termenii tradiţionali ai lui Bleuler, el trăieşte în lumea sa interioară, „autistă".

Stări de agitaţie ostilă şi/sau clastică. În sindromul cataton pacientul e desprins de realitatea din jur şi nu acţionează asupra ei, agitaţia sa fiind de tip autist, în mediu circumscris, cu mişcări stereotipe, netranzitive. În schizofrenie sunt posibile însă şi comportamente de agitaţie perturbatoare şi distructive în ambianţă. Acestea exprimă o descărcare psihomotorie nediferenţiată, la fel ca şi „anxietatea liber flotantă", sau exprimă conţinutul unor trăiri delirant halucinatorii, de obicei cu tematică persecutorie paranoidă. Stările de agitaţie deseori exprimă un comportament dezorganizat.

În ansamblu, tulburările motivaţional comportamentale din schizofrenie exprimă un deficit de intenţionalitate şi de structurare a acţiunii voluntare în vederea unui scop. În anumite cazuri, schizofrenul poate rămâne lucid şi analitic, „hiperreflexiv", suferind mental din cauza incapacităţii sale de a se decide, de a trece la act şi de a finaliza acţiunea. Această hiperreflexie se poate manifesta şi pe parcursul executării acţiunii, parazitând şi făcând dificile cele mai banale acte. Tulburările voliţional comportamentale participă semnificativ la deficitul de integrare socială a schizofrenului.

În ansamblu, simptomele afective, de relaţionare socială, motivaţie, decizie şi comportament, aşa cum se prezintă ele ca simptomatologie predominant negativă, marcată deseori de dezorganizare şi hiperlucidă, diferenţiază net schizofrenia de stările maniacale şi depresive, în care psihismul se menţine coerent în fundamentele sale, fie că e vorba de expansivitate, fie de inhibiţia depresivă care concentrează psihismul spre centrul replierii pe sine.

Tulburările cognitive şi ale eului

Tulburările cognitive se referă de obicei la cele ale atenţiei, cursului gândirii, halucinaţii ca tulburări perceptive şi deliruri şi tulburări ale conţinutului gândirii. În această categorie pot fi plasate şi tulburările eului, pe care le-a comentat prima dată Jaspers, şi care, în majoritatea lor, sunt tulburări cognitive.

Deficitul de atenţie în schizofrenie. Scala de simptome negative a lui Andreasen menţionează dificultatea de a-şi concentra atenţia în multe

situaţii, în activităţi sociale, cu ocazia unor probe propuse. Schizofrenul are dificultăţi în a se concentra şi a-şi menţine atenţia mai mult timp asupra unei sarcini; precum şi în volumul atenţiei, în capacitatea de a aduna mai multe date, decupându-le din oferta informaţională şi ierarhizându-le ca importanţă. Deficitul de atenţie influenţează negativ viaţa de zi cu zi. Acesta a fost decelat intuitiv de fenomenologi în formele paucisimptomatice (Blankenburg), prin faptul că subiectul nu se mai integrează firesc în viaţa de zi cu zi, pierde „simţul comun" al acesteia. Studiile întreprinse după 1980, în cadrul paradigmei vulnerabilitate/stres şi a cognitivismului, au indicat o capacitate redusă de selecţie ierarhizată a informaţiei oferite şi solicitate. Capacitatea psihismului/creierului e redusă – ca vulnerabilitate/boală/defect – pentru a face faţă ofertei informative, în sensul de a diferenţia între ceea ce e esenţial şi neesenţial (la solicitare sau odată ce sarcina a fost definită). În consecinţă, psihismul/creierul este bombardat cu informaţii nesemnificative, fapt ce îl epuizează şi generează mecanisme de protecţie, prin retragere „autistă" şi evitarea varietăţii informaţiei structurate. Această paradigmă de cercetare/interpretare cognitivistă a stat la baza dezvoltării probelor şi cercetărilor de tulburare a neurocogniţiei în schizofrenie.

Subiectul poate fi conştient sau nu de deficitul său atenţional. Din cauza filtrului informaţional neadecvat, informaţii ce erau preconştiente şi serveau la rezolvarea automată, spontană şi naturală a problemelor curente, pot deveni conştiente parazitând şi blocând funcţionarea psihismului. În perspectivă executivă, această „hiperreflexivitate" conduce la nevoia de a supraveghea şi controla deliberat actele banale. În perspectiva receptării corpului, hiperreflexia întreţine cenestopatiile şi face mai dificilă integrarea schemei corporale (10).

Deficitul de atenţie e solidar cu unele tulburări ale memoriei, mai ales a aşa-zisei „memorii de lucru". Probele neurocognitive permit analiza şi evaluarea detaliată a acestei patologii.

Tulburări ale perceperii eului (sinelui, „self")

Acestea au fost aduse în discuţie de către Jaspers, ca tulburări ale conştiinţei eului („ich bewusstsein"). Ele sunt prezentate în semiologiile

actuale, în formularea lui Scharfetter (11), ca tulburări ale egoului, distribuite în 5 grupe:

– Egovitalitatea: subiectul resimte că îşi pierde viaţa, iese din existenţă, corpul e devitalizat;

– Egoconsistenţa şi coerenţa: subiectul resimte că atât eul corporal, cât şi cel psihic e fragmentat, necoerent, format din părţi ce nu se leagă;

– Egodemarcaţia: subiectul are impresia că îşi pierde limitele, se împrăştie, e permeabil;

– Egoidentitatea: subiectul are impresia că nu mai e el însuşi, că îşi pierde identitatea biografică, fizică, sexuală;

– Egoactivitatea: subiectul resimte un deficit în propria abilitate de a-şi autodetermina gândurile, sentimentele, sentimentul că e controlat şi manipulat de către alţii.

Această simptomatologie, care se referă la sine şi reprezintă trăiri intermediare între tulburările de percepţie şi cele delirante, este, în prezent, rareori formulată în termenii mai sus menţionaţi. Ea e comentată curent sub umbrela a două sindroame.

Depersonalizarea psiho-corporală. Aceasta include primele patru grupaje simptomatice ale lui Scharfetter şi constă din:

– Iluzii de schemă corporală: părţi ale corpului sau corpul în ansamblu e resimţit ca modificat, mai mare sau mai mic, transformat morfologic; sentiment de pierdere a limitelor corporale, împrăştiere, conpenetranţa cu ambianţa, devitalizare, cenestopatii, sentimentul că nu mai are sentimente, că e un automat mecanic.

– Sentimentul pierderii identităţii psihice şi al transformării. Subiectul poate afirma „eu nu mai sunt eu”, nu mă recunosc în oglindă, mă transform, sunt altul”; sentiment de transformare a identităţii sexuale, subiectul se poate simţi „altul” în diverse perioade de timp.

– Sentimentul „ieşirii din sine”, că se poate sesiza din afara sa, că trăieşte în două lumi paralele.

– Sentiment de fragmentare a sinelui, a corpului, a gândirii.

Trăirea depersonalizării e expusă într-un limbaj marcat de dezorganizare semantică, logică şi gramaticală şi, uneori, poate sugera delirul.

Corelată depersonalizării e trăirea derealizării. Subiectul, deşi percepe realitatea corect, formal, are sentimentul că aceasta e stranie, îndepărtată, ireală, oamenii se poartă ciudat, ca nişte automate. Formularea clasică e că „între subiect şi lume se interpune un clopot de sticlă”.

Depersonalizarea şi derealizarea se corelează de obicei cu tocirea afectivă, anhedonia şi avoliţia, plasându-se în aria simptomatică schizo-. Caracteristic e sentimentul de gol, vid sufletesc, plictis intens, trăiri care sunt distincte de anxietate, care e corelată de obicei cu paranoidia. Elementele simptomatice ale derealizării se pot întreţese cu simptomatologia schizo+.

– **Sindromul de pasivitate şi influenţă xenopatică** sau de transparenţă influenţă, care se referă la al 5-lea grupaj din sistematizarea lui Scharfetter, constă dintr-un ansamblu de trăiri subiective care exprimă sentimentul pierderii calităţii de „agenţie” a sinelui nuclear, de apartenenţă la sine a intenţionalităţii (“ownership”) şi în general de control al intimităţii psihice în raport cu alte persoane (12). Simptomele sunt incluse între cele de prim rang Schneider, făcând deci parte din grupajul schizo+. Sistemul SCAN – OMS (13) le grupează, de asemenea, separat sub denumirea: „Tulburări ale gândirii descrise subiectiv şi de înlocuire a voinţei”. Ele sunt următoarele: ecoul, sonorizarea, răspândirea, citirea şi înregistrarea de către alţii a propriei gândiri; blocarea sau retragerea, „furtul” gândirii, inserţia gândirii cu sentimentul subiectului că are în minte gânduri care nu sunt ale sale, care i-au fost impuse sau introduse. Privitor la voinţă, subiectul are sentimentul de pasivitate, a înlocuirii propriei voinţe de către forţe exterioare: înlocuirea controlului vocii, scrisului, acţiunii, gândurilor, cu impresia că e un automat dirijat din afară; sentimentul impunerii emoţiilor sau a unor senzaţii corporale.

Tradiţia europeană, britanică şi opţiunea OMS-ICD-10 e că acest grupaj sindromatic să nu fie considerat automat delir, ci doar prin interpretarea sa tematic delirantă. Cel mai des el se corelează cu delirul paranoid schizofren alături de convingerile de supraveghere şi referinţă. Împreună cu ansamblul simptomelor de prim rang Schneider, el se întâlneşte în majoritatea psihozelor funcţionale. Dar prezenţa acestor simptome poate fi un semnal pentru a căuta şi alte caracteristici schizofrene.

Tot o tulburare a eului – sinelui – poate fi considerat sentimentul de „centralitate” senzitiv relaţională. Subiectul are sentimentul că alte persoane se interesează în mod special de el, iar evenimentele pe care le trăieşte nu sunt întâmplătoare, ci au o semnificaţie specială. Aceste trăiri apar ca dezvoltate în complexul paranoidiei schizofrene.

Tulburările eului indică o vulnerabilitate a nucleului personalităţii – a „sinelui” (self) – atât în raport cu alţii, cât şi în raport cu sine şi lumea în general, patologie pe care Jaspers a sesizat-o şi a comentat-o aşa cum s-a menţionat mai sus, în mai multe direcţii: a demarcării, consistenţei, coerenţei, vitalităţii, identităţii şi relaţionării active cu alte persoane.

Tulburările formale de gândire şi vorbire

Aceste tulburări au fost totdeauna considerate ca şi caracteristice schizofreniei, exprimând una din principalele direcţii ale perturbării cognitive. În semiologie uneori sunt caracterizate şi ca tulburări ale „cursului gândirii”, considerându-se că există un flux ideativ normal, controlat de subiect, ca bază pentru raţionamentele teoretice şi practice şi pentru comunicare. De fapt, acest proces cognitiv, orientat spre un scop, spre un rezultat final – rezolvarea unei probleme sau comunicarea unei informaţii – este cel care conturează, prin perturbarea sa, specificul acestor simptome.

Procesul de gândire şi cel de vorbire sunt strâns corelate, dar nu se suprapun întru totul. De aceea, unele tulburări formale sunt comune gândirii şi vorbirii, pe când altele sunt specifice unuia din aceste domenii. Controlul de către subiect al propriei ideaţii poate fi perturbat specific, simptomatologia putând aluneca şi în direcţia fenomenelor de transparenţă influenţă. Aspectul lingvistic are particularităţi gramaticale şi semantice. Apoi, atât gândirea, cât şi vorbirea implică un plan abstract al existenţei omeneşti. Limbajul are inclus, în structura desfăşurării sale, o logică implicită, iar cuvintele şi expresiile, prin dimensiunea lor semantică, trimit spre noţiuni şi concepte. Preocuparea excesivă pentru abstracţii este o caracteristică specifică a schizofreniei ca boală, care o diferenţiază de toate celelalte tulburări psihice.

Cele mai importante tulburări formale de gândire şi vorbire sunt:

– Pierderea direcţiei şi deraierea sau asociaţii fără legătură logică: un tip de vorbire spontană, în care ideile alunecă de la un subiect la altul, nelegat de primul sau corelat cu el doar printr-o legătură indirectă; structura frazelor poate să se caracterizeze printr-o juxtapunere fără înţeles logic sau pacientul poate să sară idiosincrazic de la un cadru de referinţă la altul; vorbirea apare ca „dezarticulată”.

– Tangenţialitate: pacientul răspunde la întrebări într-un mod indirect, tangenţial sau chiar irelevant; e posibil ca răspunsul să fie „alăturea”, fără nicio legătură cu întrebarea.

– Incoerenţa (schizofazie, „salată de cuvinte”) constă într-un mod de gândire şi vorbire care e incomprehensibil; pot exista frânturi de propoziţie, coerenţe care se succed cu expresii ce nu au nicio logică şi structură gramaticală; se pot folosi parafraze, sensurile cuvintelor sunt utilizate neuzual, apar neologisme, anormalitatea gândirii şi vorbirii se manifestă în interiorul propoziţiei sau frazei, pe când în deraiere, ea se referă la unităţi mai mari de gândire.

– Lipsa de logică: un mod de vorbire în care concluziile nu sunt logice.

– Circumstanţialitatea: un mod de gândire şi vorbire indirect: vorbitorul se pierde în detalii nesemnificative sau face lungi remarci laterale, dar până în cele din urmă, obiectivul nu este uitat; e reluat ca direcţie de gândire şi vorbire.

– Vorbirea cu conţinut informaţional redus şi vorbirea manieristă: constă în transmiterea unei informaţii reduse în ciuda unei ample desfăşurări lingvistice, deoarece sunt utilizate multe elemente lingvistice nerelevante în manierism, vorbirea apare artificială, preţioasă, protocolară, cu multe formule de politeţe, de introducere, de legătură, etc.

– Gândirea şi vorbirea stereotipă constă din repetare identică şi fără semnificaţie a unor cuvinte sau clişee lingvistice.

– Presiunea vorbirii: o creştere a volumului vorbirii spontane, pacientul vorbeşte rapid şi e greu de întrerupt, unele propoziţii sunt lăsate neterminate, pacientul nu se poate opri dacă nu e întrerupt; semiologia tradiţională mai menţiona „mentismul” ca apariţia bruscă a unei multiplicităţi de gânduri ce nu pot fi controlate.

– Mentism: apariţia bruscă a unei multiplicităţi de gânduri ce nu pot fi controlate.

– Asocierea fonetică: un mod de vorbire în care alegerea cuvintelor este guvernată mai curând de sonoritatea lor fonetică decât de înţelesul lor, astfel încât înţelesul frazei e afectat.

– Tulburări semantice şi neologisme: utilizarea cuvintelor şi expresiilor este neobişnuită; cuvintele plurisemice pot fi folosite în anumite contexte lingvistice cu semnificaţii neadecvate; cuvintele pot fi descompuse în părţi care capătă o semnificaţie specială; anumite expresii sau semne pot fi considerate ca având o semnificaţie idiosincrazică; pacientul poate inventa noi cuvinte sau expresii, „neologisme patologice" care sunt marcate de semnificaţii deosebite; poate utiliza un mod sau un limbaj ce are un înţeles special, doar pentru el.

– Barajul mental: brusc, cursul gândirii şi al vorbirii se opreşte; apare un gol mental; apoi ideaţia poate fi reluată într-o altă direcţie.

Simptomele menţionate mai sus pot fi constatate într-un dialog cu pacientul sau observând productivitatea sa scrisă. Mare parte din ele sunt incluse în scala de simptome pozitive a lui Andreasen. Există şi tulburări formale de gândire şi vorbire care sunt plasate în aria simptomelor schizo-, aşa cum sunt: – sărăcirea cantitativă a vorbirii; – încetinirea crescută a răspunsului; – blocajul, în sensul întreruperii cursului vorbirii înainte ca ideea sau gândul să fie complet.

În schizofrenie se întâlnesc tulburări ale abstractizării şi preocupări speciale pentru abstracţii. Pe de o parte poate fi prezentă o gândire concretă, care e incapabilă de generalizări şi interpretări, care se poate constata solicitând pacientul să comenteze asemănări şi deosebiri dintre lucruri sau să interpreteze proverbe. Pe de altă parte se poate întâlni o preocupare excesivă şi neoperantă faţă de abstracţii, faţă de idei vagi şi concepte, care sunt invocate fără o articulare cu un discurs sau o activitate comprehensibilă. De exemplu, cuvinte ca: Adevărul, Binele, Eternitatea pot fascina ca atare subiectul, pot apărea ca subliniate în textele sale incoerente. De asemenea, se întâlneşte uneori o preocupare neproductivă faţă de filosofie, ştiinţe oculte, esoterism, fundamentele ştiinţelor etc. Aceste preocupări sunt specifice schizofreniei, neîntâlnindu-se în

alte psihoze şi se corelează cu gândirea şi vorbirea vagă, aluzivă şi cu detaşarea de relaţii sociale.

Tulburări formale de gândire şi vorbire sunt o expresie directă a fenomenului de dezorganizare şi fragmentarea psihică. Vorbirea şi textele dezordonate şi dezorganizate, tulburările semantice şi preocuparea pentru abstracţii sunt aspecte caracteristice ale schizofreniei, cel puţin în sensul variantei pe care a comentat-o Bleuler. Împreună cu fenomenele depersonalizante ele marchează specific trăirile delirante ale schizofrenilor.

Tulburările perceptive

Acestea constau din iluzii, halucinaţii şi tulburări perceptive globale ale trăirii situaţiei.

– **Iluziile** se pot referi la forma şi semnificaţia datelor perceptive. Iluziile formale se întâlnesc în unele forme de schizofrenie constând din perceperea modificată a formei, mărimii şi a altor calităţi ale obiectelor. Marginile acestora pot fi percepute ca ondulante şi nesigure. Faţa altor persoane poate fi percepută deformat, cu sentimentul unor atitudini afective particulare sau a modificării identităţii.

Iluziile de schemă corporală se întâlnesc în cadrul sindromului de depersonalizare. Corpul în întregime sau părţi ale sale sunt resimţite ca mai mici sau mari decât în realitate, ca deformate, schimbate.

Privitor la perceperea propriului corp, în schizofrenie sunt frecvente cenestopatiile care constau în senzaţii neplăcute de apăsare, arsură, mâncărime, furnicături etc. Diverse comentarii asupra propriului corp pot să exprime tulburări conceptuale de gândire şi vorbire sau convingeri delirante.

Iluziile „de semnificaţie” sunt comentate în marginea sindromului Capgras, în care subiectul crede că unele persoane din apropierea sa au o altă identitate decât cea pe care o exprimă perceperea lor, că au fost substituite; simptomul este deseori cotat ca fenomen delirant.

Halucinaţiile din schizofrenie sunt variate. Se apreciază că cele vizuale sunt rare, iar cele auditive comentative sunt cele mai caracteristice. Mai sunt considerate frecvente şi semnificative halucinaţiile somatice şi

tactile, deşi, în afara cenestopatiilor, sunt greu de interpretat. Se notează halucinaţii tactile, – senzaţia de a fi apucat, kinestezice – senzaţia de a fi împins, tras, – sexuale – senzaţie de orgasm – şi olfactive, gustative, corelate de obicei cu delirurile paranoide.

Halucinaţiile auditive ocupă locul cel mai important, mai ales în varianta audio verbală. Pacientul poate auzi voci apelative, voci imperative care-i comandă să facă o serie de lucruri, uneori agresive – suicid, homicid, voci care-l asigură de sprijin, de asistenţă pentru realizări deosebite şi voci comentative. Acestea din urmă se prezintă sub două forme: voci care comentează trăirile actuale ale pacientului: ce face, ce intenţionează, ce gândeşte etc. Şi, voci care discută între ele despre pacient, evaluându-l şi comentându-l, de obicei nefavorabil. Halucinaţiile audio verbale comentative sunt incluse în lista simptomelor de prim rang Schneider şi sunt, în prezent, interpretate ca exprimând o perturbare a limitelor sinelui nuclear, a distincţiei între interiorul şi exteriorul eului, similar cu simptomele de transparenţă influenţă.

În schizofrenie se întâlnesc şi pseudohalucinaţii, constând din: trăiri de tip halucinator resimţite în spaţiul propriului corp (în cap, abdomen, inimă). Şi de, asemenea, „halucinaţii funcţionale" care apar pe fundalul unor informaţii nestructurate. Un fenomen marginal halucinaţiilor îl constituie „sonorizarea gândirii".

Tulburări globale ale perceperii situaţiei. Acestea sunt caracteristice în mare măsură schizofreniei şi ocupă un loc intermediar între tulburările perceptive şi delir. În afară de trăirea derealizării, ce se poate corela cu cea a depersonalizării şi constă în sentimentul că lumea din jur e nereală, ciudată, contrafăcută, mai pot fi descrise următoarele:

– Perceperea senzitiv relaţională a ambianţei cu sentiment de „centralitate". Aceasta constă din sentimentul subiectului că se află în centrul interesului altor persoane, care îi acordă o importanţă ieşită din comun. Trăirea e similară, până la un punct, cu cea din dispoziţia delirantă, dar de mai mică intensitate. În prezent, i se atribuie o importanţă crescută, deoarece se poate manifesta la intensităţi subclinice, prodromale sau în cadrul spectrului schizofren. Scala Bonn şi o serie de studii actuale atrag atenţia asupra acestei probleme.

– Trăirile de referinţă. Subiectul are sentimentul că datele ambianţei percepute, corecte d.p.d.v. formal, au o semnificaţie deosebită, care îl priveşte. Poate fi vorba de anumite culori, obiecte, numere, personaje ale ordinii publice, fenomene atmosferice etc. În mod deosebit, trăirile de referinţă se concentrează asupra mesajelor verbale. Astfel, comentarii de la radio, TV, din presă, pot fi resimţite ca având o dublă semnificaţie: cea publică, care poate fi percepută de către toată lumea; şi o doua semnificaţie, ascunsă, care i se adresează personal. Comportamentul şi comentariile persoanelor din jur sunt resimţite la fel; ceilalţi fac gesturi cu subînţeles, vorbesc criptic, transmiţând un mesaj secundar pe lângă cel explicit etc. Subiectul nu înţelege de la început despre ce semnificaţie e vorba, pierde sentimentul familiriatăţii, e tensionat, neliniştit.

– Dispoziţia delirantă a fost descrisă din sec. XIX, dar comentată, în mod special de Jaspers şi şcoala de psihopatologie germană până la Schneider, ca o manifestare psihopatologică specială care conduce la apariţia „delirului primar”, considerat ca şi specific schizofreniei. Dispoziţia delirantă constă din trăiri din seria celor de referinţă, dar resimţite „atmosferic” cu un intens sentiment al „centralităţii” (34), (35). Subiectul are impresia că toate lucrurile şi evenimentele se învârt în jurul său, că urmează să se întâmple ceva excepţional, fiind într-o stare de aşteptare tensionată, uneori cu perplexitate. Pe acest fundal o percepţie banală, corectă formal, declanşează brusc convingeri delirante care nu au nicio legătură cu ea. De exemplu, perceperea unui câine care latră clarifică ideea delirantă a pacientului bolnav de cancer. Sau perceperea unei maşini roşii îi clarifică că a fost ales şeful mafiei internaţionale. Instalarea bruscă a convingerilor delirante poate să apară şi în urma unei amintiri sau chiar printr-o simplă intuiţie.

Delirurile

În schizofrenie pot fi prezente deliruri cu teme variate: hipocondriac, de depersonalizare corporală, de modificare a identităţii, de abilităţi speciale, invenţie şi grandiozitate, de vinovăţie, mistic, erotoman, paranoid. În raport cu orice tematică, specificul schizofren al delirurilor se consideră a fi „bizareria”. Aceasta rezultă atât din aspectul

excepţional şi absurd al tematicii, în clară discordanţă cu convingerile comunitare, cât şi din exprimarea dezorganizată, marcată de tulburările formale de gândire, de cele semantice, de alunecare în abstract, impersonal şi vag, aluziv. Toate acestea pot exprima fragmentarea, lipsa de coerenţă a psihismului, ce stă în spatele convingerii delirante. Caracteristica schizofrenă a trăirilor delirant halucinatorii poate fi dată şi de complexul sindromatic ce gravitează în jurul fenomenelor de prim rang Schneider, ce va fi comentat la paranoidie. Precum şi din co-prezenţa unor simptome schizo-.

Tematica delirantă poate fi unică sau multiplă, în variate combinaţii cu trăirile halucinatorii şi cu tulburările eului. Uneori, delirul este fantastic, confabulator. În cazul unui sindrom halucinator delirant, acesta poate fi marcat în diverse grade de caracteristici schizofrene, poate fi „încapsulat" sau cuprinde global ansamblul personalităţii. Oricum, simpla prezenţă a delirului halucinator nu e suficientă pentru identificarea schizofreniei în specificitatea sa.

Tematica depersonalizării devitalizante, a transformării, fragmentării sinelui corporal şi psihic este destul de specifică schizofreniei, mai ales dacă se articulează cu alte simptome afective, volitive şi cognitive şi specifice. Corpul poate fi resimţit fără viaţă, ca o maşină, ca un automat, fragmentat, cu organele distruse sau plasate în alte locuri, descompus şi mort, putrezit; în corp pot fi localizate „cipuri", creierul e transformat în calculator etc. E destul de frecventă tematica hipocondriacă, corelată cu cea de depersonalizare. Exprimarea schizofrenului nu permite totdeauna să se clarifice dacă realmente e vorba de convingeri delirante sau de exprimări semantice distorsionate.

Tematica paranoidă este cea mai frecventă din schizofrenie. Dar, în acest caz, ea nu constă doar în convingerea unor intenţii sau acţiuni ostile din partea altora, însoţite de halucinaţii predominant audio-verbale. Acestea poate fi prezente şi în delirul monotematic paranoid neschizofren, cu punct de plecare în convingeri senzitiv relaţionale, sau într-un complot de omorâre, otrăvire, defăimare, prejudiciu etc. Caracteristicile paranoidiei schizofrene însumează simptome care indică invazia intimităţii subiectului, până la penetrarea

limitelor sinelui nuclear intim, fapt exprimat prin simptomele de transparenţă-influenţă. Această invazie a intimităţii se exprimă prin următorul complex sindromatic:

– **Convingeri de supraveghere a intimităţii**. Un capăt al simptomatologiei de acest tip se ancorează în simptome ce pot fi, până la un punct, neschizofrene, ca trăiri senzitiv relaţionale sau de urmărire. Ne apropiem de caracteristici schizofrene dacă se adaugă sentimentul de supraveghere, de obicei prin aparate care penetrează zona intimităţii: înregistrări de la distanţă, foto sau video, camere de luat vederi în locuinţă, microfoane în apartament, ascultarea convorbirilor telefonice şi violarea corespondenţei, vizite la domiciliu în absenţă. În acelaşi areal pot fi plasate trăirile din sindromul Capgras, dacă nu se constituie ca delir monotematic sistematizat: diverse persoane sunt substituite ca să fie în permanenţă în apropierea subiectului şi să îl supravegheze.

– **Trăiri de referinţă**, dispoziţie delirantă bazală şi instalarea delirului sub forma delirului primar. Delirul primar se întâlneşte rar ca atare în clinica actuală, dar trăirile de referinţă rămân frecvente.

– **Sindrom de pasivitate xenopatică** sau de transparenţă influenţă. Acest sindrom, în unele din aspectele sale, continuă sentimentul supravegherii, care se produce acum şi la nivelul gândurilor, ce pot fi uşor cunoscute de străini. Celălalt aspect, se referă la substituirea voinţei şi perturbarea sentimentului de emergenţă de sine, de apartenenţă la sine a propriilor trăiri corporale, emotive şi cognitive.

– **Halucinaţii auditive comentative.** Această simptomatologie gravitează în jurul simptomelor de prim rang Schneider.

Ansamblul paranoidiei, astfel desfăşurată, e, în esenţă, caracteristic formei paranoide a schizofreniei. Dar, în absenţa simptomatologiei dezorganizante şi deficitare, e discutabil dacă această simptomatologie se îndepărtează suficient de psihoza paranoidă neschizofrenă, pentru ca schizofrenia să fie definită în specificitatea sa.

Trăirile depersonalizant devitalizante pot marca şi ele paranoidia în direcţia schizofreniei: subiectul îşi resimte corpul devitalizat, ca o maşină, iar persecutorii sunt entităţi abstracte şi nu persoane concrete, cunoscute: SRI, mafia, ONU, extratereştrii etc. Tot în direcţia schizofreniei

înclină aspectul „bizar" al paranoidiei, care e dat, în primul rând, de dezorganizarea gândirii şi a semanticii limbajului.

Bogata simptomatologie a schizofreniei poate fi prezentarea ei într-un tabel schematic.

Tulburări afective şi voliționale		Tulburări cognitive
	Deficit de filtru atențional (tulburări neurocognitive)	
Tocire/aplatizare afectivă Anhedonie/asocialitate		Iluzii Halucinații
	Depersonalizare psihocorporală	halucinații ideo-verbale comentative
Avoliție/abulie amotivațională ambivalența/ambitendență stereotipii/manierisme catatonie		transparență/influență (tulburări de cogniție socială) referință/delir primar delir paranoid anxietate deliruri alte tematici
	agitație ostilă tulburări formale de gândire/vorbire tulburări semantice abstractizare	
schizo-	dezorganizare-autism	schizo+

Tabel I. Simptomatologia schizofreniei

Simptomatologia ce caracterizează schizofrenia s-a cumulat empiric în sec. XX, prin observarea pacienţilor ce au fost etichetaţi cu această boală. Doctrinele interpretative au fost puţine şi nu au jucat un rol important. După 1970, când în SUA s-a pus problema circumscrierii schizofreniei, s-au formulat criterii dintre care cele mai importante erau semiologice, preluate din tradiţie. Deoarece perspectiva teoretică a fost refuzată principial, simptomatologia nu se baza pe o ordonare „naturală"; deşi, o anumită grupare a ei s-a impus, tot prin tradiţie. Spiritul DSM-III a fost însă empiric inductiv, astfel încât a fost cultivată ideea de a se defini clar şi a se înregistra corect fiecare simptom separat, tabloul maladiv şi profilul bolii urmând să fie date de frecvenţa statistică a simptomelor. Acest principiu care a fost aplicat şi în psihologia caracterială a persoanei – de la Allport la teoria celor cinci mari factori – s-a văzut nevoit să procedeze totuşi la anumite grupări semiologice, chiar fără o fundamentare teoretică, iar profilul grupării, care se impune astfel, pretinde ulterior căutarea unei fundamentări extraempirice.

În continuare se vor prezenta câteva aspecte sintetice şi speciale ale semiologiei schizofrene care s-au impus de-a lungul timpului.

Aspecte sintetice şi speciale ale semiologiei schizofrene

În circumscrierea semiologică a schizofreniei s-au afirmat în permanenţă concepte sintetice şi speciale dintre care comentăm câteva.

Autismul a fost un concept introdus de Bleuler, cu înţeles de nesociabilitate şi „închidere în sine patologică". Minkowski, care considera că la baza schizofreniei stă „pierderea elanului vital", a diferenţiat între un autism sărac şi unul bogat, în care subiectul are trăiri psihopatologice complexe, pe care însă nu le comunică. Tot el a vorbit despre acte şi comportamente autiste. Conceptul de autism a fost apoi puţin invocat, cu excepţia psihopatologiei fenomenologice care, prin autori ca Binswanger, a pus accentul pe un „fel-de-a-fi-în-lume" aberant, schizofrenul „trăind în lumea sa proprie" şi nu în cea comunitară (conceptul de „a-fi-în-lume" e preluat de filosofia lui Heidegger, iar cea a existenţei într-o lume particulară, necomunitară, de la Heraclit). Această înţelegere persistă şi la unii psihopatologi actuali, extinsă uneori la delir, în general. În perioada

de după DSM-III (1980) nu s-a mai vorbit de autism în schizofrenie, iar retragerea socială a rămas un simplu simptom, cu precizarea că această retragere poate fi primară sau secundară suspiciunii paranoide. În schimb, în ultimele decenii s-a impus autismul infantil Kanner, caracterizat prin: nedezvoltarea abilităţilor de relaţionare interpersonală, de comunicare lingvistică adecvată, mişcări repetitive stereotipe, intoleranţă la schimbare, îngustarea şi rigiditatea preocupărilor; multe abilităţi intelectuale – de memorare mecanică, de exemplu, şi chiar învăţarea limbajului, se pot dezvolta, dar fără o adecvată folosire în comunicare. Pornindu-se de la autismul Kanner, s-a dezvoltat ideea „spectrului autist” care cuprinde şi cazuri cu simptome minime şi performanţe sociale destul de bune; precum şi cea de fenotip autist lărgit. Această cazuistică se poate intersecta cu cea a „spectrului schizofren”.

Sistematizarea dimensională a simptomelor din schizofrenie. Aceasta s-a realizat în anii ’80 ai sec. XX, iniţial, în perspectiva polarizării între schizo+ şi schizo-. Ea e cel mai operaţional cuprinsă în scalele Andreasen.

Scala Andreasen pentru simptome negative

– Tocirea sau aplatizarea afectului: 1. expresie facială neschimbată; 2. mişcări spontane diminuate; 3. sărăcia gesturilor expresive; 4. contact vizual redus; 5. nonreactivitate afectivă; 6. afect neadecvat (incongruent); 7. lipsa inflexiunilor vocale; 8. acuze subiective ale pacientului privind golirea emoţională sau pierderea sentimentelor; 9. evaluare globală.

– Alogia: 10. sărăcirea (cantitativă) a vorbirii; 11. sărăcirea conţinutului vorbirii; 12. blocajul; 13. încetineală crescută a răspunsului; 14. evaluarea subiectului; 15. evaluarea globală.

– Abulia-apatia: 16. auto-îngrijire şi igienă; 17. lipsa de persistenţă la lucru sau şcoală; 18. lipsa de energie fizică; 19. acuze subiective; 20. evaluare globală.

– Anhedonia-asocializarea: 21. interese şi activităţi recreaţionale; 22. interesul şi activitatea sexuală; 23. capacitatea de a avea sentimente de intimitate şi apropiere; 24. relaţiile cu prietenii şi colegii; 25. intuiţia subiectivă privind anhedonia-asociabilitatea; 26. evaluare globală.

– Atenţia: 27. neatenţie socială; 28. neatenţia în timpul aplicării testului de stare mentală; 29. acuze subiective; 30. evaluare globală.

Scala Andreasen pentru simptome pozitive

– Halucinaţii: 1. auditive; 2. voci care comentează; 3. voci care conversează; 4. h. tactile sau somatice; 5. h. olfactive; 6. h. vizuale; evaluare globală.

– Deliruri: d. de persecuţie; d. de gelozie; d. de vinovăţie; d. de grandoare; d. religios; d. somatic; idei şi deliruri de referinţă; d. de control; d. de „citire” a gândurilor; difuzarea gândirii; inserţia gândurilor; retragerea gândurilor; evaluare globală.

– Comportament bizar: modul de a se îmbrăca şi înfăţişarea; comportament social şi sexual; comportament agresiv şi agitat; c. repetitiv şi stereotip; evaluarea globală

– Tulburarea de gândire pozitivă standard: deraierea (asociaţii fără legătură logică); tangenţialitate; incoerenţă (amestecul de cuvinte, schizofazia); lipsa de logică; circumstanţialitate; presiunea gândirii; distractibilitatea vorbirii; asocierea fonetică; evaluare globală.

Scalele Andreasen au fost validate în mod semnificativ, ele rămânând şi în prezent un important instrument de cercetare. Împărţirea făcută de Andreasen a fost empirică, nebazându-se pe doctrine teoretice; totuşi, ele s-au afirmat în aceeaşi perioadă cu doctrina lui Crow, despre schizo I şi schizo II, presupuse a avea baze neurofiziologice diferite. Încă din anii ’80, autori ca Carpenter (1989) au comentat dimensiunea schizo- ca fiind compozită, constând dintr-o componentă deficitară ce se datorează nemijlocit bolii; şi o componentă secundară, datorată problemelor relaţionale, depresive, medicaţiei etc., care necesită o abordare specială. Unele simptome, ca tulburările formale de gândire, au fost considerate de unii autori ca pozitive, de alţii ca negative sau aparţinând unei a treia dimensiuni.

În jurul anilor ’90 ai sec. XX s-au făcut multe studii care au luat în considerare un factor „dezorganizant”, în care se includeau alogia, tulburările de atenţie, comportamentul bizar, discursul incoherent şi divagant, dezorganizarea conceptuală, afectul neadecvat etc. În acest moment s-au impus lucrările lui Liddle (14) care, aplicând analiza

factorială la simptomatologia schizofrenilor, a ajuns la concluzia existenţei a trei sindroame:

– Sindromul sărăciei psihomotorii care reuneşte următoarele simptome: sărăcia vorbirii, scăderea mişcărilor spontane, expresie facială neschimbată, sărăcia gesturilor expresive, nonresponsivitatea afectivă, lipsa inflexiunilor vocale.

– Sindromul dezorganizant: afect neadecvat, sărăcia conţinutului vorbirii, tangenţialitate, deraiere, presiunea vorbirii.

– Sindromul distorsiunii realităţii: voci care vorbesc pacientului, delir de persecuţie, delir de referinţă, delir somatic.

Multiple studii făcute pe simptomatologia schizofrenilor în faza acută şi cronică, utilizând diverse scale simptomatice şi aplicând analiza factorială, au susţinut ideea dimensiunii dezorganizante în simptomatologia schizofrenă, motiv pentru care ea este, în prezent, acceptată de majoritatea cercetătorilor. Aceste studii sunt empirice şi nu au invocat un substrat teoretic. Dimensiunea dezorganizantă este încorporată şi în scala PANSS de evaluare cantitativă a simptomelor pozitive şi negative din psihoze.

Împărţirea simptomatologiei, în pozitivă, negativă şi dezorganizantă, nu are la bază considerente teoretice bine elaborate.

Simptomele de prin rang Schneider trimit spre o viziune a schizofreniei diferită de cea a lui Bleuler. Ele au fost recomandate de K. Schneider (15) ca patognomonice pentru schizofrenie, în lipsa unei suferinţe organic cerebrale, dar şi în lipsa unei circumscrieri mai clare a schizofreniei ca teren, durată, simptome asociate şi evoluţie. Legat de aceste simptome se ridică două probleme: specificitatea lor pentru schizofrenie şi circumscrierea funcţiei psihice a cărei perturbare o exprimă. Privitor la specificitate, toată experienţa clinică, cumulată până în prezent, indică faptul că, dacă nu se precizează durata şi intensitatea manifestării lor, ele pot fi regăsite în toate psihozele funcţionale; adică, în psihozele scurte şi persistente, în episoadele maniacale şi depresive de intensitate psihotică din tulburarea afectivă bipolară şi monopolară; şi, desigur, în tulburarea schizo-afectivă. În consecinţă, identificarea acestor simptome obligă la precizarea intensităţii şi duratei lor şi a contextului psihopatologic de manifestare, înainte de a se trage o concluzie

diagnostică. În plus, prezenţa tranzitorie a unora din aceste simptome nu e suficientă pentru ca un delir să fie etichetat ca „bizar”. În ceea ce priveşte funcţia psihică a cărei perturbare ele o exprimă, sintezele actuale ale studiilor psihoantropologice multidisciplinare, sugerează una din instanţele ierarhice ale sinelui (self-ului) persoanei. În cazul unei conceptualizări care diferenţiază între „protosine” (self corporal), sine nuclear, sine metareprezentaţional (autobiografic şi autonoetic), este vizat sinele nuclear, care asigură gestionarea problemelor actuale, mai ales în perspectiva relaţionărilor interpersonale ce se desfăşoară pe diagrama intim public. Esenţa simptomatologiei de prin rang Schneider ar consta în pierderea controlului asupra intimităţii psihice, a sentimentului de „agenţie” şi apartenenţă la sine a propriei intenţionalităţi psihice. Nu e exclus ca această perturbare să fie corelată cu cea a funcţiei coerenţei centrale.

Corelaţii cu simptomatologia din autism şi patologia obsesiv-compulsivă. În ultimul timp, şi în prezent, se formulează explicit că autismul Kanner şi patologia spectrului autist sunt distincte de schizofrenie. Eventual, cazuri cu forme înalt funcţionale de autism pot dezvolta simptome schizofrene. Dincolo de această atitudine oficială, este evidentă o zonă de simptomatologie similară. Aceasta se extinde de la comportamentul stereotip şi manierist, la intoleranţa pentru schimbare (observată iniţial la schizofrenii catatoni) şi simptome psihomotorii mai rare ca: manipularea şi atingerea compulsivă a obiectelor, tendinţa spre simetrie etc. În plus simptomatologia schizo- exprimă aceeaşi indiferenţă şi nereprocitate de raportare la alţii ca în autism, iar atitudinea de indiferenţă socială este în egală măsură răspândită în spectrul autist şi schizo-. E de reţinut că, în spectrul autist, una din cele mai importante comorbidităţi o constituie patologia obsesiv-compulsivă.

Simptomatologia obsesiv-compulsivă se întâlneşte uneori în schizofrenie, cel mai pronunţat prin preocupările faţă de ordine şi faţă de schema corporală. În formele grave, psihotice de patologie obsesivă, se întâlnesc simptome din aria schizofreniei, existând şi sugestia de a se decupa o formă obsesivă a acesteia. Totuşi, un aspect particular îl constituie faptul că obsesivii nu sunt orientaţi spre paranoidie, specifică

fiind, dimpotrivă, trăirea unor intenţii agresive în raport cu alţii. Convingerile prevalent delirante din obsesionalitate vizează propriul corp şi limitele sale, apropiindu-se mai mult de simptomatologia depersonalizant dezorganizantă.

Intersecţia simptomatologică între schizofrenie şi patologia obsesiv-compulsivă, incluzând tulburarea de personalitate, e interesantă prin faptul că se corelează cu multe simptome din autism şi poate fi interpretată prin perturbarea unei funcţii psihice generale ce a fost numită „coerenţă centrală" (16).

Simptome neurocognitive şi ale deficienţei cogniţiei sociale

Perioada de după introducerea DSM III a stimulat studierea schizofreniei, mai ales în perspectiva neuroştiinţelor, în cadrul paradigmei cogniviste. S-au relevat astfel, prin cercetări de laborator, o serie de deficienţe neurocognitive care sunt abordate din perspectiva paradigmei vulnerabilitate/stres, ca şi caracterizând terenul predispus, manifestându-se în cursul episodului şi în stările defective. Acestea nu constituie o simptomatologie separată – deşi se presupune a fi introduse între criteriile de diagnostic – dar ajută la înţelegerea multora dintre clasicele simptome negative, pozitive şi dezorganizante, impunându-se ca un halou ce înconjoară simptomatologia schizofreniei.

Tulburările neurocognitive se evidenţiază prin aplicarea anumitor teste psihologice.

Deficienţele psihice neurocognitive se dovedesc a fi corelate cu simptomele clasice ale schizofreniei în mod variat. El joacă un rol important în formarea, circumscrierea şi întreţinerea vulnerabilităţii pentru schizofrenie şi în adaptarea socio-profesională a cazurilor, mai ales după ce s-a trecut prin episodul activ.

O direcţie specială a cognitivismului s-a ocupat de cogniţia socială. În această direcţie s-au studiat: deficitul de mentalizare (Theory of Mind), adică de a atribui altuia stări mentale similare cu ceea ce se desfăşoară în propria minte: – deficitul de recunoaştere a identităţii şi expresivităţii feţei altora; – deficitul de atribuire a rezultatelor nefavorabile în raport cu intenţiile şi acţiunile proprii şi ale altor persoane. Toate aceste deficite lărgesc înţelegerea simptomelor psihopatologice.

Fenomenologii actuali, acceptând în mare măsură rezultatele obţinute de cognitivişti, introduc o serie de concepte ca hiperreflexivitatea, autoafirmarea vitală (self-affection), intersubiectivitatea intercorporeală, adeziunea de realitate, centralitate etc., încercând să clarifice o zonă nucleară a psihismului conştient, în care tulburările psihice schizofrene se manifestă precoce, în faza de stare şi de-a lungul ciclurilor vieţii. Este o tentativă de a se reveni la o zonă a tulburărilor fundamentale şi specifice din schizofrenie, abordate prin prisma subiectivităţii (17).

Circumscrierea şi diagnosticul schizofreniei

Schizofrenia este o entitate nosologică acceptată de ştiinţa şi practica psihiatrică de 100 de ani. Din perioada publicării DSM-III (1980) s-a acceptat ideea de a se invoca criterii explicite, publice şi acceptate de comunitate pentru diagnosticare. În prezent, referinţa se face oficial la ICD-10 (1992) şi DSM-IV-TR (2000), ambele sisteme pregătindu-se pentru reeditare în următorii ani.

Diagnosticarea unei tulburări ca schizofrenia se cere făcută având în minte câteva considerente: – circumscrierea la care face trimitere un sistem oficial de diagnostic este parţial şi o convenţie, rezultând din nivelul de cunoştinţe acumulat şi din nevoia de consens; – actuala orientare clinico-psihopatologică acceptă continuumul cu normalitatea şi alte tulburări, fapt exprimat în conceptul de spectru maladiv; – oricum ar fi conceptualizată o tulburare aşa cum e schizofrenia, ea are o zonă nucleară – specifică, tipică, restrictivă – şi o zonă mai difuză ce reuneşte o cazuistică mai largă; – variaţiile transculturale şi istorice nu anulează specificul schizofreniei; – comorbiditatea cu alte tulburări psihice nu trebuie abordată rigid, ci cu acceptarea unor forme clinice intermediare şi/sau atipice; – diagnosticul ar trebui să aibă în vedere nu doar un episod, ci psihopatologia de-a lungul vieţii, terenul şi ereditatea.

Criteriile de diagnostic ale schizofreniei din DSM-IV-TR (18) sunt:

A. Prezenţa timp de mai mult de o lună a 2 sau mai multe dintre următoarele:

1. Deliruri
2. Halucinaţii

3. Vorbire dezorganizată (e.g. deraiere sau incoerenţă manifestă)
4. Comportament dezorganizat accentuat sau cataton
5. Simptome negative (de ex., tocire afectivă, alogie sau avoliţie)

B. Disfuncţie social/ocupaţională. Scăderea marcată a funcţionării în muncă, relaţii interpersonale, autoîngrijire pentru majoritatea timpului în raport cu nivelul anterior.

C. Durata. Semnele continui ale tulburării persistă cel puţin 6 luni, care includ cel puţin o lună de simptome proeminente menţionate la A, precum şi o perioadă prodromală şi reziduală, timp în care simptomatologia se poate manifesta doar prin semne negative sau 2 sau mai multe simptome de la A (de ex., credinţe bizare, experienţe perceptuale neobişnuite).

D. Se exclude tulburarea schizo-afectivă şi afectivă

F. Se exclud tulburările condiţionate de uzul de substanţe sau de o condiţie medicală generală.

G. Dacă există o istorie de tulburare autistă sau altă tulburare pervasivă, diagnosticul de schizofrenie se pune doar dacă există deliruri sau halucinaţii pronunţate.

Ca subtipuri clinice în DSM-IV-TR sunt descrise următoarele:

Tipul paranoid, în care e prezentă preocuparea pentru una sau mai multe idei delirante sau halucinaţii auditive frecvente. Niciunul din următoarele simptome nu e proeminent: limbaj dezorganizat, comportament catatonic sau dezorganizat sau afect plat sau inadecvat.

Tipul dezorganizat, în care: A. Sunt proeminente oricare din următoarele: limbaj dezorganizat; comportament dezorganizat; afect plat sau inadecvat. Nu sunt satisfăcute criteriile pentru tipul catatonic.

Tipul cataton în care: e prezentă o imobilitate motorize (catalepsie, stupor, flexibilitate ceroasă) şi/sau: agitaţie stereotipă, negativism, mutism, postúri, grimase, manierisme, ecomimie, ecolalie, ecopraxie.

Tipul nediferenţiat: sunt prezente simptome care satisfac criteriul A, dar nu sunt satisfăcute criteriile pentru tipurile paranoid, dezorganizat sau cataton.

Se mai discută despre un subtip rezidual, despre schizofrenia simplă şi deficitară.

Sistemul de diagnostic DSM-IV-TR indică şi mai multe modele evolutive.

Criterii de diagnostic pentru schizofrenie în ICD-10 (19) sunt:

Prezenţa, cel puţin o lună, a: una sau mai multe simptome foarte clar exprimate din grupajele a) – d); sau cel puţin 2 simptome din grupajele e) – h); cu cât sunt prezente simptome clar exprimate din mai multe grupaje, diagnosticul e mai cert:

a) Ecoul gândirii, inserţia sau furtul gândirii şi răspândirea gândirii.

b) Idei delirante de control, influenţă sau pasivitate clară referitoare la mişcările corpului sau ale membrelor sau la gânduri, acţiuni sau sentimente specifice; percepţia delirantă.

c) Halucinaţii auditive făcând un comentariu continuu despre comportamentul subiectului sau discutându-1 între ele, sau alte tipuri de halucinaţii auditive, venind dintr-o anumită parte a corpului.

d) Idei delirante persistente de orice fel, care sunt cultural inadecvate şi complet imposibile; de exemplu, idei delirante de identitate politică sau religioasă, capacitate sau puteri supraumane (de ex., a fi în stare să controleze vremea sau a fi în comunicare cu extratereştrii).

e) Halucinaţii persistente de orice tip, când sunt însoţite fie de idei delirante temporare sau abia schiţate, fără un conţinut afectiv clar, fie de idei de supraevaluare persistente sau halucinaţii care apar zilnic, timp de mai multe zile, luni, succesiv.

f) întreruperi sau alterări prin interpolare în cursul gândirii, din care rezultă incoerenţă, vorbire irelevantă sau neologisme.

g) Comportament catatonic, cum ar fi: excitaţia, postura catatonică, flexibilitate ceroasă, negativism, mutism, stupor.

h) Simptome „negative”, cum ar fi o marcată apatie, sărăcie a vorbirii sau incongruenţa răspunsurilor emoţionale (ele au de obicei ca rezultat retragerea socială şi scăderea performanţelor sociale). Trebuie să fie clar că acestea nu sunt urmarea depresiei sau medicaţiei neuroleptice.

i) O modificare intensă şi semnificativă în calitatea globală a unor aspecte ale comportamentului, ce se manifestă prin lipsă de interes, de finalitate, inutilitate, atitudine de tip autorepliere şi retragere socială.

Între circumscrierea schizofreniei în DSM-IV-TR şi ICD-10 există mai multe diferenţe care ţin de durată şi tablou clinic.

În ceea ce priveşte durata, DSM diferenţiază tulburarea schizofreniformă, cu durată între 1 şi 6 luni, de schizofrenie, cu o durată de peste 6 luni, diferenţă pe care ICD-10 o ignoră. Există însă acordul că, şi atunci când simptomatologia e pregnantă, dar ea se manifestă sub 1 lună, diagnosticul să nu fie pus. De fapt, există în DSM-IV-TR o polarizare, doar parţial explicită între manifestările schizo- care sunt considerate mai persistente, de fond, ele fiind cele care ocupă majoritatea perioadei de peste 6 luni; şi, manifestările schizo+, paranoide şi dezorganizante, care trebuie să dureze cel puţin 1 lună, ICD-10 acceptă existenţa unor faze prodromale, pe care însă nu se includ în durata episodului.

Privitor la simptomatologie, ICD-10 pune accent pe tulburările de prim rang Schneider, care nu sunt automat incluse în deliruri bizarre, ca în DSM-IV-TR, deşi trimiterea la astfel de deliruri se menţine cu alte exemplificări.

Atât DSM-IV-TR, cât şi ICD-10 permit un diagnostic lax al schizofreniei, de exemplu, doar în cazul prezenţei unui delir halucinator (DSM-IV-TR) sau a unui simptom de prim rang Schneider (ICD-10). De asemenea, ambele sisteme permit un diagnostic de formă clinică paranoidă sau dezorganizantă aproape pur, ca şi cum cele două forme clinice ar putea să fie entităţi deosebite. ICD-10 oferă mai multe variante de forme clinice între care şi forma simplă. (Forma cenestopată e menţionată la „Alte forme de schizofrenie”).

Atât DSM-IV-TR, cât şi ICD-10 comentează schizofrenia ca o tulburare ce se manifestă longitudinal, exprimându-se prin episoade recurente care pot lăsa, sau nu, în urma lor, stări defectuale clinice şi de funcţionare. Aceste sisteme sunt, însă, astfel construite în idee categorială, încât nu pot înregistra în perspectivă longitudinală decât forme pure şi comorbidităţi.

Evoluţia diacronă pe termen lung înregistrează însă în practica clinică curentă diverse interferenţe cu alte psihoze funcţionale, care au ridicat problema „continuumului psihotic” (20).

Deşi diagnosticul formulat prin aceste criterii este la extreme destul de lax, ele cuprind aproape toate elementele semiologice care s-au cumulat tradiţional în caracterizarea specificului bolii. Desigur, se poate construi un model ideal de schizofrenie, de exemplu, ca tulburare care combină în mod egal multe simptome pozitive, negative şi dezorganizante, exprimând în acelaşi timp o depersonalizare şi o ancorare în abstracţii. Un astfel de model, care, d.p.d.v. statistic, are acoperire într-un număr relativ mic de cazuri, poate funcţiona ca un referenţial util, ca şi „caz tipic ideal". E important, însă, ca modelele ideale să poată fi acoperite suficient de coerent şi adecvat şi de modelări teoretice doctrinare, din care să se deducă interpretarea datelor empirice.

Diagnosticul în schizofrenie, la fel ca în toate tulburările mentale, poate avea aspecte şi nivele variate, cu referinţă şi la diagnosticul pe axe.

Privitor la diagnosticul stării maladive specifice acesteia se poate referi la episoade şi la tulburare considerată în ansamblu, diacron. Un diagnostic longitudinal specific ar pretinde să se evidenţieze, pe lângă particularităţile tipologico-caracteriale şi: – eventuala existenţă în antecedente a unei perioade marcate de „tulburări bazale" în sensul şcolii din Bonn; – eventuala prezenţă în antecedente a unor simptome de schizotipie; – prezenţa unor episoade netratate, incluzând şi DUP (perioada psihozei netratate actuale); – caracteristicile clinice ale tuturor episoadelor psihopatologice avute (în principiu, toate acestea ar trebui să fie de schizofrenie, eventual de acelaşi tip clinic). Abordarea din perspectiva spectrului trimite şi la evaluarea rudelor de gradul întâi, din perspectiva eventualelor episoade, tulburări subclinice, ca terenul personalistic. Ca aspecte speciale se pot evalua diverşi markeri şi tulburări neurocognitive, la pacienţi şi la rude.

Un alt aspect este diagnosticul comorbidităţilor psihopatologice şi general medicale, a defectelor şi disabilităţilor. Psihopatologic, se pot întâlni comorbidităţi diferite categorial, prezente sincron sau diacron. Sau simptome şi trăsături psihice anormale, mai puţin sistematizate nosologic.

Diagnosticul aspectelor extrapsihopatologice şi medicale se referă mai ales la: reţeaua de suport social, funcţionalitatea socială, calitatea vieţii, satisfacerea nevoilor. E utilă evaluarea capacităţilor şi abilităţilor psihice în perspectiva reabilitării psihosociale.

Diagnosticul personalizat ţine cont de particularităţile cazului, de capacităţi, toleranţă, înţelegere, nivel intelectual, de instrucţie, particularităţi culturale, abilităţi, experienţă, autocontrol, complianţă, mediu socio-cultural, fază a cursului vieţii.

Diagnosticul de episod şi de tulburare se bazează pe simptomatologia clinică, pe datele psihopatologice, configuraţia şi intensitatea acestora şi pe perspectiva diacronă. Se cere ca intensitatea simptomelor să fie suficientă pentru a perturba funcţionarea interpersonal socială şi eventual a produce suferinţă şi riscuri. În perspectivă diacronă se are în vedere durata de cel puţin o lună a manifestărilor specifice şi puternic exprimate de tip Sx+. E important să se înregistreze eventualul prodrom, şi starea reziduală sau defectivă. Ansamblul episoadelor se cere şi el contabilizat. Pentru un diagnostic de schizofrenie tipică, toate episoadele ar trebui să fie schizofrene. Dacă la debut sau pe parcurs apar şi alte tipuri de episoade, ele trebuie înregistrate ca atare şi apoi se face un bilanţ al acestora, pentru a se opta, eventual – pe baza predominării statistice – pentru diagnostice alternative de tulburare delirantă persistentă, schizoafectivă sau chiar afectivă. În aceste cazuri, se cere evaluat terenul şi spectrul familial. Evaluarea diacronă a episoadelor indică şi forma clinică predominantă: paranoidă, dezorganizantă, catatonă, nediferenţiată. La fel, modalitatea evolutivă a cazului, e şi ea conturată în sistemul de diagnostic DSM-IV şi ICD-10. Diagnosticul stabileşte şi momentul evolutiv al tulburării: – adică cât timp s-a scurs de la primul episod; – câte episoade au fost pe parcurs şi de ce tip clinic; – care a fost şi cum a evoluat eventualul defect clinic şi social; – în ce fază se află în prezent pacientul respectiv. El se poate afla la începutul sau la mijlocul unei recăderi sau într-o fază interepisodică, cu sau fără defect. Tot evolutiv se pot înregistra tratamentele din cursul episoadelor şi cele interepisodice, de întreţinere; precum şi complianţa.

Perspectiva diacronă ridică unele probleme de interferenţă cu alte manifestări psihotice funcţionale (endogene) ce pot fi cotate ca entităţi clinice distincte, caz în care se ridică problema comorbidităţii. Dar, acestea pot fi interpretate şi din perspectiva „continuumului psihotic". (20) Astfel, dacă, în cazul evoluţiei unei schizofrenii, după 5-10 ani

apar episoade schizo-afective sau afective pure, interpretarea rămâne deschisă mai multor variante. La fel în cazul în care debutul se face cu o tulburare psihotică scurtă şi tranzitorie, urmată de perioade de psihoză delirantă persistentă, pentru ca, în final, să se manifeste doar prin episoade schizofrene. În realitatea clinică se pot întâlni, însă, variate modele de evoluţie atipică, astfel încât, etichetarea şi interpretarea în direcţia comorbidităţii sau a continuumului rămân deschise (21).

Diagnosticul diferenţial şi comorbiditatea în schizofrenie ar părea, la prima vedere, o problemă simplă. Dar nu e chiar aşa. Ajunge să se abordeze depresia. (22) Pacienţii cu schizofrenie pot avea o mare varietate de stări depresive, de la disforie la depresie majoră. Riscul pentru depresie în general e considerat 81%, iar prevalenţa punctiformă e evaluată la 10-30%. Depresia poate apărea în cursul prodromului înainte de apariţia simptomelor psihotice. Ea poate apărea în cursul unui episod acut, întâlnindu-se după unele estimări în 50-80% din cazuri şi sugerând o evoluţie favorabilă. De obicei se remite reapărând cu ocazia recăderilor. Depresia postepisodică ar indica un prognostic nefavorabil. Depresia în cursul schizofreniei cronice e asociată cu un risc crescut de recăderi şi reinternări, cu o proastă funcţionare, redusă calitate a vieţii şi cu o rată crescută a suicidului.

Simptomatologia depresivă se cere diferenţiată de simptomatologia negativă a schizofreniei (prin sentimentul de vinovăţie, tristeţe, inapetenţă, rău matinal) şi de simptomele induse de neuroleptice. Unii autori au considerat că depresia, cel puţin în unele cazuri, să fie considerată un simptom al bolii şi nu o comorbiditate. Dar se cer avute în vedere şi episoade schizo-depresive şi depresia reactivă, din cauza demoralizării celor ce au conştiinţa bolii, sunt rejectaţi şi nu au suport social.

În cazul prezenţei unei expansivităţi pronunţate, mai ales la tineri cu simptomatologie dezorganizată (vechea „hebefrenie"), se pune problema unei componente afective maniacale. Se ridică şi problema etichetării unor episoade ca schizo-maniacale în afara prezenţei delirului halucinator, doar pe baza unei dezorganizări ideo-verbale şi comportamentale, pronunţată şi bizară, mai ales dacă episoadele de acest tip se repetă şi alternează cu episoade schizo-depresive.

Privind în ansamblu, e discutabil dacă episoadele schizoafective, chiar atunci când întrunesc toate criteriile unui sistem oficial de diagnosticare, să fie considerate ca o comorbiditate. Viziunea clinică actuală preferă să abordeze problema ca o intersecţie între spectrul schizofren şi spectrul afectiv, mai ales că aceste domenii de patologie pot avea multiple manifestări subclinice, ca stările hipomaniacale şi subdepresive sau temperamental-expansive, ciclotime, depresive etc.

În aceeaşi perspectivă, în care e abordată relaţia dintre schiofrenie şi patologia afectivă, se poate ridica problema cazurilor care au doar o simptomatologie delirant halucinator cu simptome dezorganizante şi negative minime sau absente. Avându-se în vedere opinia persistentă care înţelege schizofrenia nucleară ca o reuniune de sindroame ce se pot manifesta şi separat, precum şi tradiţia prelungită a recunoaşterii şi identificării unor psihoze halucinator delirante (paranoide) distincte de schizofrenie, problema unor cazuri intermediare între schizofrenia paranoidă şi psihozele delirante persistente rămâne deschisă. Studii clinice evolutive susţin această apropiere. Iar psihoza paranoidă, înţeleasă ca entitate clinică distinctă, este, în continuare, acceptată şi studiată, ea fiind identificată mai ales la vârsta adultă şi a treia, deseori în conjuncţie cu depresia.

În concluzie, atunci când se ridică problema unei comorbidităţi între schizofrenie şi alte psihoze funcţionale, trebuie avută în vedere şi perspectiva continuumului psihotic, şi a intersecţiei spectrelor maladive.

Simptome şi sindroame anxioase se întâlnesc frecvent în schizofrenie. Privitor la anxietatea generalizată, ca dispoziţie de fond, ea poate fi întâlnită uneori ca manifestându-se cu o mare intensitate psihotică. De obicei e însă prezentă o anxietate corelată paranoidiei. Dispoziţia de fond considerată ca specifică schizofreniei, este apatia, indiferenţa cu tocirea afectivă. Dar sunt posibile, fără a fi specifice, şi alte dispoziţii, ca cea depresivă, expansiv euforică, anxioasă sau iritabilă. Iritabilitatea, în varianta ei de excitabilitate beligerantă, agresivă, a fost chiar ridicată de Lyndemaier la rangul de a cincea dimensiune a tulburării, ca un fel de echivalent schizofren a hipomaniei (anxietatea fiind cuplată în acest model cu depresia). Privitor la alte

tulburări anxioase, Brunnette et al (22) sintetizează: atacuri de panică s-ar întâlni la 45% din pacienţii cu schizofrenie, fobia socială la 15-36%, iar tulburarea obsesiv-compulsivă la 59%. Această ultimă comorbiditate se însoţeşte de un nivel mai accentuat al tulburărilor neurocognitive şi al retragerii sociale, indicând un prognostic mai rezervat. Tulburarea obsesiv-compulsivă e frecvent comorbidă şi cu tulburarea bipolară, fapt ce pledează pentru independenţa sa nosologică. Totuşi, unele simptome par a fi comune cu schizofrenia catatonă şi dezorganizantă, ca de exemplu: atenţia acordată detaliilor, tendinţa la stereotipii, intoleranţa la schimbare, abulia, răceala afectivă. Faptul sugerează perturbarea unei aceleiaşi funcţii psihice (cea a coerenţei centrale, care e perturbată şi în autism).

Cea mai frecventă comorbiditate psihiatrică din schizofrenie e considerată abuzul şi dependenţa de substanţe, mai ales de alcool, canabis şi tutun. Prevalenţa de-a lungul vieţii e cotată la 47%. Consumul de alcool se întâlneşte la 50% din cazuri cu ocazia primului episod, de obicei precedând identificarea clinică a bolii. Comorbiditatea cu alcoolul agravează prognosticul, favorizează deteriorarea socială, suicidul şi mortalitatea în general. Între 58 şi 90% din persoanele cu schizofrenie sunt dependente de nicotină, fenomenul fiind interpretat ca o posibilă automedicaţie. Consumul de canabis se asociază cu un debut al bolii la vârste mai tinere. El este destul de predictiv pentru apariţia schizofreniei, precipitând apariţia simptomelor acestuia. De asemenea, ar favoriza apariţia diskineziei tardive. La persoanele cu schizofrenie e frecvent şi consumul de cocaină şi alte substanţe psihoactive. Consumul addictiv de substanţe e corelat cu vulnerabilitatea crescută a celor predispuşi pentru schizofrenie, inclusiv la stres; la fel, cu tendinţa lor la izolare, prin pasivitate şi factori ambientali. Addictivii cu schizofrenie petrec mai mult timp în spital şi dezvoltă mai multe simptome negative.

Pacienţii cu schizofrenie sunt mai predispuşi la diabet, HIV şi ADIS, hepatită virală, osteoporoză, tulburări respiratorii, polidipsie şi hiponatriemie şi fac mai rar artrită reumatoidă şi cancer.

Suicidul în schizofrenie. Se consideră că aproximativ 50% din pacienţii cu această tulburare au tentative de suicid, iar riscul de moarte ar fi de 10%. Rata suicidului ar fi de 10 ori mai mare ca la populaţia

generală. El e asociat cu depresia, anxietatea, lipsa de speranţă, izolarea. În mare măsură este o reacţie nonpsihotică la conştientizarea bolii şi a consecinţelor ei.

Suicidul e mai frecvent la bărbaţii impulsivi şi se produce mai ales în primele 3 luni după externarea din spital. După o primă tentativă, riscul de repetare e semnificativ crescut. Riscul e crescut la cazurile ce au debutat la vârstă tânără, în cazul unei proaste funcţionări sociale. Predomină în formele cu simptomatologie pozitivă şi e favorizat de evenimentele stresante de viaţă şi de consumul de substanţe. La fel ca în alte cazuri, cel ce se pregăteşte de suicid vizitează un profesionist în ultima lună şi o cunoştinţă în ultima săptămână.

Vârsta de debut e un aspect relativ important în diagnostic, deşi nu e menţionată explicit în criteriile DSM-III-TR şu ICD-10. Schizofrenia a fost considerată de la început şi tot timpul ca o tulburare a vârstelor tinere, motiv pentru care s-a şi denumit iniţial „dementa precox". Recent ea e interpretată ca o tulburare cu bază developmentală. Vârsta a intervenit de la început în criteriile de diagnostic pentru cercetare (RDC), criteriile Feighner pretinzând debutul înainte de 40 de ani. Epidemiología actuală acceptă limita de referinţă între 21 şi 45 de ani. Schizofrenia la vârste pubere şi adolescentine este totuşi acceptată. Dar pedopsihiatrii ţin în continuare să diferenţieze psihozele infantile, mai ales cele prepuberale de schizofrenie. Autismul Kanner se defineşte în jur de 3-4 ani şi e considerat distinct de schizofrenie. Recent, când s-a dezvoltat conceptul de spectru autist, care cuprinde şi persoane cu integrare şi performanţe sociale acceptabile sau chiar ridicate, se ridică uneori problema unui teren din spectrul autist cu funcţionare socială bună peste care se suprapun episoade schizofrene. Tradiţional, se acceptă şi un debut al schizofreniei la vârste mai înaintate, în apropierea vârstei a treia. Aceste cazuri sunt predominent cu simptomatologie paranoidă, cea deficitară şi dezorganizantă apărând puţin exprimate. Bogăţia tabloului clinic poate să diferenţieze cazul de o tulburare delirant halucinatorie paranoidă neschizofrenă, fără a se ignora posibilitatea unor cazuri de tranziţie. Experienţa clinică de un secol legată de schizofrenie sugerează că formele specifice, „nucleare" ale tulburării sunt la vârste tinere, marcând maturarea personalităţii.

Interesul pentru debutul schizofreniei peste 45 de ani şi chiar peste 60 de ani a crescut în ultimii ani. Studii recente identifică cohorte în care 28% din cazuri au debutat după 44 de ani, iar 12% peste 63 de ani. Cazurile cu debut tardiv au un nivel ridicat de funcţionare socială premorbidă, prezintă o simptomatologie predominent delirant halucinatorie (cu halucinaţii auditive, vizuale, olfactive, tactile), mai puţine simptome dezorganizante şi negative. Există un risc crescut pentru o comorbiditate senzorială vizuală şi auditivă. De asemenea, predomină sexul feminin şi o mai mare comorbiditate cu tulburările afective (23).

Absenţa unei tulburări organic cerebrale sau a unei condiţii medicale generale este, de asemenea, un criteriu de diagnostic. Simptomatologia de tipul celei din schizofrenie se întâlneşte în epilepsia temporală. Ea a fost descrisă cu mult timp în urmă, în cadrul unor encefalite. Catatonia se manifestă în multiple suferinţe organic cerebrale, fară a avea corelaţii cu schizofrenia. Anumite substanţe psihoactive, ca de exemplu, amfetaminele sau acidul lisergic induc simptome schizofrenia-like. Şi în alte toxicomanii, precum şi în alcoolism, poate apărea un delir halucinator paranoid de tip schizofren. Prezenţa unei patologii organice, ce precede imediat apariţia simptomatologiei, este un element oficial de excludere a schizofreniei. Totuşi, în perspectivă etiopatogenică şi psihopatologică, se ridică problema că în toate aceste cazuri ar putea fi vorba de persoane mai vulnerabile pentru schizofrenie, la care suferinţa organică declanşează un potenţial psihopatologic latent. Şi, deci, că ele ar putea face parte din spectrul schizofren.

Ridicarea simptomatologiei necesară pentru punerea diagnosticului se face prin interviul clinic şi observaţie, bazându-se şi pe informaţii de la terţe persoane şi pe documente, la fel ca în cazul tuturor tulburărilor psihice. În cazul schizofreniei, interviul e deosebit de important deoarece tulburarea face parte dintr-un cluster maladiv, împreună cu depresia şi tulburarea obsesiv-compulsivă, care de obicei comunică cu dificultate trăirile. Mai ales că unele simptome sunt neobişnuite, aşa cum e, de exemplu, inserţia gândirii, substituirea voinţei, halucinaţiile comentative; dacă pacientul nu e întrebat clar şi profesionist, simptomele pot să nu fie înregistrate. De aceea, pentru schizofrenie, s-au dezvoltat interviuri structurate şi semistructurate.

Simptomatologia se identifică pe baza criteriilor de diagnostic şi eventual a unor ceck-liste. Dată fiind comorbiditatea, mai ales cu alte tulburări psihotic delirante şi afective, s-a încetăţenit practica unui interviu lărgit care să aibă în vedere şi acest sector psihopatologic. Încă din anii ’70 ai sec. al XX-lea fost construit în acest sens instrumental SADS al RDC Spitzer-Edincott. Iar ideea s-a perpetuat, de exemplu, în PSE, uneori înglobând şi patologia anxioasă, addictivă etc.

Există şi tradiţia unor inventare psihopatologice globale care abordează întreaga psihopatologie, urmând ca grupajul semiologic care se decantează să orienteze spre o entitate nosologică şi o anumită comorbiditate. Între acestea se poate menţiona foaia de observaţie standardizată AMDP (24) care a funcţionat mult timp şi mai funcţionează în Elveţia şi Germania. În SUA, pentru DSM-IV-TR, există sistemul CIDI şi SCID-II. OMS-ul a publicat, odată cu ICD-10, sistemul SCAN care are un volum de definiţii a simptomelor şi un volum cu un interviu semistructurat. Acesta derivă din instrumental PSE-9 cu care s-a desfăşurat studiul internaţional OMS asupra schizofreniei. Instrumentele de investigare globală de tip AMDP şi SCAN, atunci când se folosesc pentru cercetare şi evaluare, decupează un grupaj de itemi, o simptomatologie care se poate grupa în sindroame, combinându-se apoi în configuraţii clinice.

La fel ca în întreaga medicină şi psihiatrie, diagnosticul de schizofrenie se formulează cu diverse obiective. Pentru clinician, obiectivul principal este elaborarea unui proiect terapeutic, de urmărire a acestuia şi de supervizare diacronă a cazului. Diagnosticul serveşte însă şi pentru statistică, fapt important pentru evaluarea epidemiologică şi alocare de resurse. El mai poate servi pentru expertize, educaţie şi, în mod special, pentru cercetare. Pentru cercetare este deosebit de important să se decupeze o cazuistică cât mai omogenă, care să aibă stabilitate în timp. Atât pentru cercetare, cât şi pentru practica clinică este utilă şi o evaluare cantitativă, aceasta putând servi la evaluarea efectelor terapiei.

Criteriile ICD-10 şi DSM-IV-TR, deşi sunt relative laxe, permiţând cuprinderea unei cazuistici destul de variate a cărei simptomatoogie se suprapune doar parţial, au permis şi permit o practică eficientă şi cercetări

valide. Câtă vreme nu există o bază teoretică care să susţină specificul acestei boli şi diferenţierea între forme tipice, centrale şi alte forme mai puţin tipice, periferice, opţiunea pentru astfel de caracterizări e greu de făcut. Totuşi, se poate considera că un caz, cu cât cuprinde simptome mai multe din variate grupe simptomatice, care persistă în timp, cu atât acoperă mai bine conceptul de schizofrenie, aşa cum s-a constituit el prin tradiţie. Şi, de asemenea, el este cu atât mai specific cu cât are mai puţine simptome care sunt comune cu alte categorii nosologice.

Aplicarea scalelor de evaluare cantitativă se face ulterior formulării diagnosticului bazat pe criteriile acceptate şi invocate. Dintre multele scale existente pentru cercetare, s-au folosit constant BPRS şi scalele Andreasen pentru schizo+ şi schizo-. În ultimul deceniu şi în prezent, e folosită intensiv scala PANSS, mai ales în studiile psihofarmacologice. (25) PANSS are avantajul că înregistrează atât simptomatologia pozitivă din schizofrenie, cât şi cea negativă şi dezorganizantă, având şi o scală de psihopatologie generală, care permite captarea unor stări comorbide sau a unor simptome adiacente. Şi alte caracteristici de construcţie şi exploatare o fac utilă în evaluarea cantitativă succesivă a psihozelor în general. Deşi nu e specifică schizofreniei, ea captează şi simptomatologia acesteia.

PANSS conţine 30 itemi semiologici clar definiţi şi exemplificaţi care sunt evaluaţi cu o scală likert cu 7 puncte pe baza observării directe, a răspunsurilor la întrebări, a informaţiilor ce rezultă din observaţia clinică şi a informaţiilor obţinute de la persoane ce cunosc bine pacientul (Tabelul II). Itemii sunt modulari, nesistematizaţi şi se intersectează. Astfel, de exemplu, pentru delir există un item special (1), dar referinţe la delir mai pot fi derivate din 5 itemi (5, 6, 15, 17, 27) dacă la aceştia scorul e mare (dacă e mai mic, poate fi vorba doar de o idee supraevaluată sau o trăsătură de personalitate). În schimb, pentru halucinaţii avem doar un item, iar simptomele de prim rang Schneider sunt incluse la itemul 1 (deliruri, care pot fi bizare). PANSS cotează destul de diferenţiat atitudini dispoziţionale ale subiectului în timpul interviului prin 6 itemi (7, 8, 16, 18, 21, 25). Modul de evaluare a simptomatologiei schizo-negative şi schizo-dezorganizante e destul de nuanţat realizată prin 8 itemi (8, 9, 10, 11, 13, 21, 29, 30). Anxietatea, depresia şi grandiozitatea

sunt şi ele surprinse. Prelucrarea protocolului permite scoruri pentru simptomatologia psihotică (schizofrenă) pozitivă şi negativă (fapt ce e menţionat în denumirea scalei), dar şi pentru cea dezorganizantă. Cele 7 nivele de evaluare a intensităţii asigură o mare sensibilitate la evaluarea în timp a simptomelor.

Scala PANSS are la bază şi o interpretare teoretică a simptomatologiei din schizofrenie, pe care, iniţial, Kay a realizat-o sub forma unei piramide ale cărei colţuri ar reprezenta convergenţele sindromatice. Ulterior, Lindermayer et al (1994) au propus un model cu 5 factori al schizofreniei constând din – factori pozitivi, negativi, unul al excitaţiei (ostilitate, necooperare, slab control al impulsurilor), un factor cognitiv (dezorganizare conceptuală, dificultăţi în gândirea abstractă, dezorientare, atenţie scăzută, preocupare) şi depresie. După cum se poate observa, dimensiunea dezorganizantă e redusă la cogniţie şi sunt înregistrate factorial tendinţa la depresie, excitaţie şi ostilitate ca dimensiuni ale schizofreniei. Această opţiune se plasează în tradiţia încercării de lectură a psihopatologiei, în cazul de faţă a schizofreniei, prin clustere simptomatice cu o foarte vagă teoretizare de ansamblu, având în spate ideea că prin cumulul inductiv empiric de factologie se degajă patternuri semiologice semnificative pentru o realitate subjacentă.

	A	B	CI	C2
	Observare directă	Răspuns direct la întrebări	Informaţii de la observatori din clinică	Alte persoane familie
1. delir		+	+	+
2. dezorganizare	+	+		
3. halucinaţii	+	+	+	+
4. excitaţie	+		+	+
5. grandoare	+	+		
6. suspiciune	+	+		
7. ostilitate	+		+	+
8. tocire afectivă	+			

9. retardare emoţională	+		+	+
10. sărăcirea relaţiilor	+	>		
11. retragere socială pasivă			+	+
12. gândire abstractă		+		
13. lipsa spontaneităţii	+	+		
14. gândire stereotipă	+	+		
15. somatice		+		
16. anxietate	+	+		
17. vinovăţie	+	+		
18. tensiune	+	+		
19. manierisme	+		+	+
20. depresie	+	+		Jr
21. inhibiţie motorie	+		+	+ V
22. necooperare	+		+	+
23. conţinut neobişnuit al gândirii		+		
24. dezorientare		+		
25. atenţie scăzută	+			
26. lipsa judecăţii		+		
27. tulburarea voinţei	+	+		
28. impulsivitate	+		+	+
29. preocupări autiste	+		+	+
30. evitare socială activă			+	+

Tabel II. O repartizare a itemilor din PANSS în raport cu sursa de informaţie

Există multiple scale de evaluare a unor dimensiuni simptomatologice ţintite din schizofrenie. De exemplu, privitoare la anhedonie, delir, dezorganizare etc. Apoi, există scale de evaluare a riscului şi prodromului, a adaptării sociale etc. Ele sunt utilizate în diverse cercetări, inclusiv

în cele terapeutice, medicamentoase şi de reabilitare. Toate scalele, în afară de cele generale, necesită ca diagnosticul de schizofrenie să fie în prealabil pus cât mai pertinent şi detaliat. Abordarea criteriologică şi metric cantitativă ajută foarte mult clinica psihiatrică actuală. Ea nu se substituie însă tradiţiei diagnostice clinice nemijlocite a psihiatriei, experienţei şi judecăţii evaluatorului, şi nu anulează necesitatea de a se tenta elaborarea de modele teoretice.

Diagnosticarea schizofreniei e un proces dificil şi se cere făcut cu multă competenţă şi nuanţare. Este vorba de a identifica o tulburare psihotică funcţională-endogenă în termeni tradiţionali, care are importante specificităţi în raport cu tulburările afective periodice, în primul rând în raport cu cea bipolară, dar care se diferenţiază, în specificul său, şi de psihozele centrate pe delir, care au ca referenţial delirul cronic sistematizat; iar ca formă specială, tulburarea delirantă (halucinatorie) paranoidă neschizofrenă. Diferenţa faţă de psihoza acută şi tranzitorie o face, în primă instanţă, durata episodului, dar diagnosticianul trebuie să aibă tot timpul în vedere aspectul longitudinal, perspectivă în care diagnosticul de schizofrenie poate să se impună la un moment dat, în diverse corelaţii sincrone şi diacrone cu alte psihoze funcţionale.

Ideea de bază este că diagnosticianul nu trebuie să caute o boală gata făcută, ascunsă un timp şi care, la un moment dat, iese la iveală, astfel încât problema e doar de a fi găsită în timp util şi identificată exact. Schizofrenia, ca şi alte stări psihopatologice, emerge şi se construieşte din potenţialităţile adaptative şi creatoare ale psihismului individual, care, în unele cazuri, se organizează vulnerabil şi intră în criză, în dezordine şi deficienţă începând cu un moment dat. Diagnosticul de episod, de boală se conjugă cu sensul adânc al „diagnosticului” caracterial şi de persoană, cu „diagnosticarea” şanselor şi perspectivelor existenţiale ale subiectului, cu destinul său.

Bibliografie

1. Liddle P F Descriptive clinical features of schizophrenia. In McGelder, N.C. Andreasen, J.J.Lopez Ibor Jr.J.R. Geddes (eds) *New Oxford Textbook of Psychiatry*, Oxford University Press, 2009;571-576
2. Kirpatrick B. Tek C, Schizophrenia : clinical features and Psychopathology Concepts. In : Kaplan and Sadock *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, vol.I Lippincot Williams&Wilkins. 1416-1436 4
3. McKenna P J, *Schizophrenia and related syndromes*, Routledge, London, New York, 2007
4. Prelipceanu D. *Psihiatrie clinică*, Bucureşti: Editura Medicală, 2011.
5. Möller H J Lanx G, Kapfhammer H P, *Psychiatrie und Psychotherapie*, Ed.Springer Berlin, Heidelberg, 2003.
6. Andreasen NC. *Scale for Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) Iowa City : University of Iowa, 1984.
7. Andreasen NC. *Scale for Assessment of Negative Symptoms* (SANS). Iowa City : IA: University of Iowa; 1983.
8. Lăzărescu M, Bărănescu R. *Psihopatologia descriptivă.* Iaşi:Editura Polirom, 2011.
9. Minkowski E. *Schizophrenia.* Bucureşti >Ed.Trei, 1999.
10. Sass, L A Self disturbance in schizophrenia : hiperreflexivity and diminished self affection. In T.Kircher A David (eds). *The self neuroscience and Psychiatry*, Cambridge 2003: 242-271.
11. Scharfetter Ch The self experienced of schizophrenia. In T. Kircher and A.Davis (eds). *The Self in Neurosciences and Psychiatry*, Cambridge 2003:272-292.
12. Zahavi D Phenomenology of self. In T.Kircher and A.Davis (eds). *The Self in Neuroscience and Psychiatry*, Cambridge 2003: 56-75.
13. SCAN Schedule for Clinical Assessement in Neuropsychiatry, WHO Geneva, 1992.
14. Liddle PF The symptoms of chronic schizophrenia. Reexamination of the positive and negative dichotomy. *Brit JPsychiat* 1987; 151:145-151.
15. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, 15. Aufl.Stuttgart, New York: Georg Thieme, 2007.
16. Lăzărescu M. *Bazele Psihopatologiei Clinice*, Bucureşti: Editura Academiei Române, 2010.
17. Chung MC, Fulford K.W.M., Graham G. *Reconceiving schizophrenia*, Oxford University Press, 2007.

18. DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Pychiatric Association, Washington DC, 1994.
19. ICD-10, Clasificarea Tulburărilor Mentale şi de Comportament, Bucureşti Ed. All (text original publicat 1992).
20. Mameros A. Andreasen MC, Tsuang MT (eds). *Psychotic continuum.* Springer Verlag. 1995.
21. Mameros A, Akiskal HS (eds). *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra.* Cambridge University Press, 2007:299.
22. Brunette M.F., Noordsy D.L., Green Al.Co-occuring Substance use and Other Psyhiatric Disorders. In: Liberman J.A., Stroup T.S., Parkins D.O.(eds). *Textbook of schizophrenia.*. Washington DC, London, England. American Pychiatric Publishing. 2006: 223-245.
23. Patel J K, Pinals DA, Breier A. Schizophrenia and other psychoses. In: Tasman A, Kay J, Lieberman A and all. *Psychiatry. Third Edition*, Vol.I. Wiley- Blackwell, JohnWilley & Sons Ltd: 1201-1282.,
24. AMDP Arbeitsgemeinschaft für Metodik und Dokumentation in der Psychiatrie, Göttingen: Ed. Hogrefe, 1995.
25. Lindemayer J P Kahn A. Psychopathology. In : Liberman JA, Stroup TS, Parkins DO (eds). *Textbook of schizophrenia.*, Wahington DC, London, England: American Pychiatric Publihing. 2006: 187-222.

Evoluţia şi prognosticul schizofreniei

Evoluţie şi prognostic din perspectiva deficitului cognitiv

Generalităţi

Problema deficitului cognitiv în schizofrenie a fost pusă încă de Kraepelin care a etichetat tabloul folosind noţiunea de „Dementa Praecox”. După o perioadă de relativă neglijare, odată cu introducerea agenţilor antipsihotici moderni, tema este reluată de literatura de specialitate. Introducerea noilor tehnici imagistice a facilitat şi mai mult cercetarea în domeniul cogniţiei.

Deşi s-au obţinut rezultate remarcabile în controlul psihozei, există o serie de dificultăţi şi eşecuri în domeniul reabilitării bolnavilor psihotici, ceea ce face ca domeniul cogniţiei să rămână în centrul cercetării psihiatrice. Cogniţia şi schizofrenia sunt două fenomene complexe. Deficitul (nu există diferenţe clar stabilite ca terminologie între „deficit” şi „deterioare”, cei doi termeni fiind folosiţi cu aceeaşi semnificaţie) cognitiv este un element central şi nu un epifenomen corelat bolii sau tratamentului. Deci, până în prezent, deficitul cognitiv nu reprezintă un criteriu de diagnostic pentru schizofrenie, deşi tabloul clinic şi pattern-ul evolutiv sunt, în mod evident, corelate.

Profilul deficitelor cognitive în schizofrenie variază în literatura de specialitate.

Opinia grupului de experţi a subcomitetului pentru neurocogniţie menţionează că cele mai importante domenii sunt: memoria lucrativă, atenţia/vigilenţa, învăţarea verbală şi memoria, învăţarea vizuală şi memoria, atribuirea şi rezolvarea de probleme, viteza de procesare şi cogniţia socială.

Dinamica longitudinală a deficitului cognitiv

Una din problemele mult dezbătute este răspunsul la întrebarea – când apare deficitul cognitiv?

În literatura de specialitate există menţionate trei direcţii referitoare la momentul apariţiei în timp a deficitului cognitiv. O direcţie emite ipoteza că procesul de boală însuşi se manifestă ca deficit cognitiv, ceea ce înseamnă că deficitul este profund, extins, prezent încă din fazele timpurii de dezvoltare, detectabil încă anterior debutului bolii şi evident prezent manifest la debutul simptomelor psihotice. Aceşti pacienţi au suferit diverşi stresori în stadiile timpurii developmentale şi/sau au şi o predispoziţie genetică (1).

Studiile pe cohorte epidemiologice (2, 3) demonstrează evident pattern-uri de declin cognitiv timpuriu din copilărie, la viitorii pacienţi schizofreni.

Există date care arată că adolescenţii care dezvoltă ulterior schizofrenie au media QI cu 10 puncte mai joasă decât media grupului de vârstă de control.

Rămâne încă neclar în ce măsură deficitul cognitiv premorbid reprezintă trăsături statice sau acest deficit progresează în timp (4, 5).

Studiile arată că pe lângă deficitul cognitiv generalizat există şi deteriorare cognitivă specifică încă din adolescenţă (memoria lucrativă, atenţia, funcţiile executive), reprezentând un deficit nuclear. Deficitul de atenţie este un element predictiv la copiii care ulterior dezvoltă schizofrenie. Sugestive pot fi şi scorurile scăzute la testele verbale, nonverbale şi educaţionale de matematică şi aritmetică.

Teoria deficitului cognitiv premorbid este cea mai acceptată în literatura de specialitate.

Există unele studii în literatură ce susţin că deficitul cognitiv devine manifest doar odată cu debutul simptomelor psihotice, devenind astfel un pattern relativ mai circumscris, un proces ce se autolimitează.

O a 3-a direcţie sugerează că deficitul cognitiv poate apărea concomitent cu debutul psihotic, dar deteriorarea cognitivă progresivă este asociată cu evoluţia bolii, în special vizând atenţia, memoria lucrativă şi funcţia executivă.

Deficitul cognitiv premorbid este asociat cu funcţiile cortextului prefrontal.

Analizând datele din literatură, rezultă că există un grup de pacienţi cu afectare cognitivă premorbidă şi deteriorare intelectuală, caracterizat printr-un profil neuro-cognitiv distinct.

Există însă şi un grup de pacienţi la care există semne minimale de deficit cognitiv ce au o bună funcţionalitate, fără declin intelectual, funcţiile cognitive fiind păstrate.

Acest fapt sugerează o heterogenitate etiologică a schizofreniei şi existenţa unor tipuri diferite de boală, cu trăsături genetice şi de mediu diferite.

Studiile primului episod de psihoză furnizează o serie de date asupra deficitelor cognitive intriseci, prezente la debut. Studiul „West London First Episode Study" (6), la 136 de subiecţi cu schizofrenie şi 81 de persoane de control, foloseşte examinarea QI, a memoriei şi a funcţiilor executive, pentru a caracteriza natura deficitului cognitiv şi relaţiile specifice cu simptomele şi durata psihozei netratate. Studiul a folosit o gamă largă de teste din bateria CANTAB şi a demonstrat că probanţii au performanţe cognitive mult mai joase decât grupul de control în toate domeniile cognitive. Examinarea QI arată, de asemenea, un declin în cadrul primului episod de psihoză la 40% din cazuri. La 10%, QI a arătat valori scăzute în premorbid, rămânând la valori scăzute şi după debutul bolii.

Jumătate din pacienţi au avut QI normal în premorbid, neapărând deficit intelectual după debutul bolii. QI premorbid deficitar corelează semnificativ cu o vârstă timpurie de debut, susţinând astfel ipoteza că valori joase ale QI sunt un factor de risc pentru dezvoltarea schizofreniei. Grupul de pacienţi cu declin al QI a prezentat deteriorări ale tuturor componentelor domeniului cognitiv. Declinul apare în premorbid, anterior debutului bolii. Pe de altă parte, grupul de pacienţi cu QI păstrat a rămas cu funcţiile cognitive normale după debutul bolii.

Nivelul de inteligenţă anterior debutului bolii influenţează evoluţia abilităţilor sociale şi performanţa profesională (7). Studiul Edinburgh High-Risk (EHRS) analizează un grup de control definit

„high-risk” pentru schizofrenie, adică persoane aflate în relaţie sangvină cu indivizi diagnosticaţi cu schizofrenie din perspectiva performanţelor cognitive.

Participanţii „high-risk” care au dezvoltat schizofrenie au avut performanţe mai slabe decât cei care nu au dezvoltat boala din cauza unei vulnerabilităţi genetice.

În grupul care a avut doar simptome prodromale pe parcursul studiului s-au decelat, de asemenea, performanţe mai slabe faţă de grupul de control (grupul care nu a avut niciun simptom pe parcursul studiului).

Itemul cel mai afectat este memoria verbală, dar şi funcţia executivă.

Evoluţia în timp nu a adus modificări esenţiale. Memoria verbală şi funcţia executivă sunt trăsături stabile, deficitare la cazurile „high-risk”, pentru schizofrenie (8, 9).

Actualmente schizofrenia este văzută ca o boală neurodevelopmentală, în sensul că perturbări pre-perinatale ale creierului interacţionează cu alţi factori ce apar în copilărie şi conduc la o vulnerabilitate în a dezvolta boala. Există un hiatus în timp de la perturbarea developmentală a creierului şi apariţia bolii ca urmare a procesului de maturare al creierului. Printre primele semne neuropsihologice apărute sunt perturbări ale funcţiei instrumentale de achiziţie lingvistică (10).

O teorie alternativă susţine că perturbărilor timpurii neurodevelopmentale li s-ar alătura şi deficienţe ulterioare în maturarea creierului (11).

De asemenea, majoritatea datelor referitoare la teoriile degenerative vin din neurobiologie, rezultatele privind stabilitatea sau progresiunea deficitelor cognitive după debut rămân încă neclare (12).

Studiile longitudinale, în proporţie mare, au găsit stabilitate a deficitelor cognitive în primii ani după debut, cu excepţia deficitelor funcţiilor executive şi a vitezei de procesare informaţională care au scăzut după debut (13).

Pacienţii cu debut timpuriu al primului episod sunt cu deficite cognitive mai intense decât cei cu debut mai tardiv. Rămâne însă deschisă întrebarea dacă deficitele sunt deja de la debut sau o expresie a progresiunii bolii în timp. Au fost găsite diferenţe ale tipului de deficit comparând debuturile timpurii cu debuturile la vârsta adultă: debuturile

timpurii au deficienţe în rezolvarea de probleme, pe când adulţii au în special scăderea timpului de reacţie (latenţe mari).

Există şi teorii conform cărora progresiunea deficitelor cognitive la debuturile timpurii s-ar datora continuării proceselor de maturare ale creierului până spre vârsta adultă. Studiile longitudinale follow-up vor aprofunda ideea stabilităţii sau a progresiunii deficitelor cognitive dependente de vârsta de debut.

Toate studiile din literatură arată că dezvoltarea deficitelor cognitive în schizofrenie este un proces longitudinal prezent din copilărie, urmat de un declin al performanţelor anterior debutului şi cu o progresiune ulterioară (14, 15).

În literatură se pune în discuţie problema stabilităţii pe termen lung a deteriorării neuro-cognitive, dar părerile sunt împărţite (16).

Unii autori raportează chiar o ameliorare modestă sau selectivă în timp (17).

Problema urmăririi longitudinale a deficitelor cognitive trebuie să se facă diferenţiat pe funcţii specifice. Funcţia executivă este deteriorată semnificativ (>50%) încă de la primul episod.

Se pare că nu există progresie în timp al acestui deficit, dimpotrivă, unele studii arată că ar exista chiar şi o ameliorare.

În contrast, performanţa vizuo-spaţială poate fi intactă la debutul simptomelor, dar cu declin progresiv ulterior, declin ce este factor predictiv pentru un outcome funcţional sărac (18).

Studiile pe copii „high-risk”, cu unul sau doi părinţi biologici bolnavi de schizofrenie, au arătat marcate deficite ale atenţiei cu rol predictiv. Scoruri scăzute la testele verbale, nonverbale, educaţionale de matematică, aritmetică au valoare predictivă fiind factori semnificativi de risc (19).

Deficitele cognitive sunt certe la copiii „ultra-high-risk” ce au deja simptome minore (20, 21).

Odată ce primul episod de psihoză este manifest, se detectează deficite cognitive severe (inclusiv anterior oricărei medicaţii).

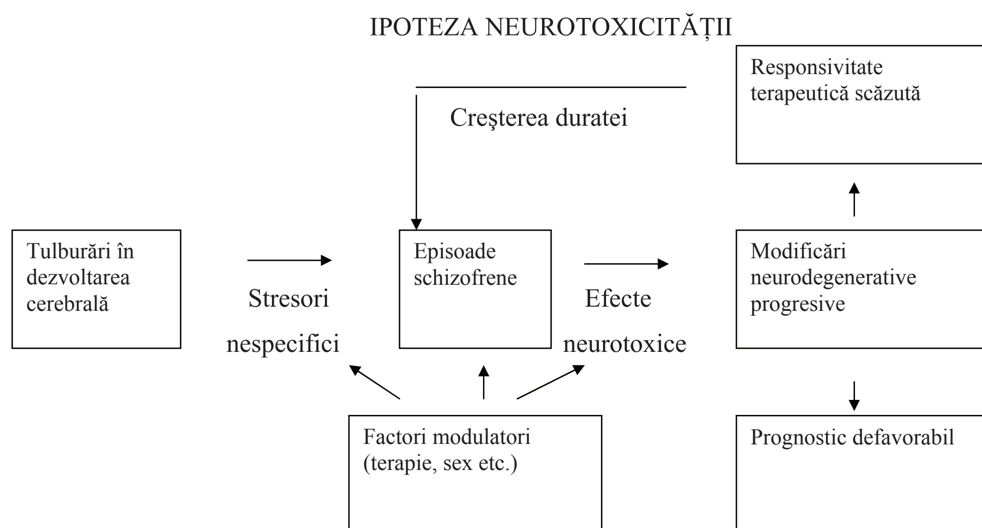
Există date în literatură ce analizează punctual anumite deficite cognitive şi importanţa lor prognostică. La pacienţii cu prim episoade de psihoză s-a constatat o deteriorare a performanţei vizuo-spaţiale a memoriei

lucrative în dinamică. În contrast, performanţa la testele statice nu a fost aşa de mult afectată. Versiunea în dinamică este predictivă pentru evoluţie, pe când cea statică nu (22). Alte studii au prezentat rezultate similare (23).

Deoarece datele din literatură sunt încă neclare se impune necesitatea unor studii longitudinale, cu o perioadă mai mare de urmărire (studii pe termen lung).

O importanţă deosebită o au markerii neuro-cognitivi în cadrul primului episod de psihoză (24).

Studiile longitudinale efectuate precizează următoarele aspecte: deficitul cognitiv prezintă o relativă stabilitate în timp, în contextul variabilităţii frecvente a simptomelor schizofrene, în special cele pozitive.



Modelul ipotezei neurotoxicităţii, relaţia DUP – prognostic nefavorabil.

Legat de simptomele negative, deşi există corelaţii punctuale cu simptomele cognitive, nu s-a observat o relaţie predictivă pe termen lung între variabile.

Pe termen lung, deficitul cognitiv corelează semnificativ predictiv cu deficitul funcţional (25), rezumă datele unui studiu longitudinal (perioadă de observaţie 4-5 ani) şi găseşte o stabilitate a disfuncţiei cognitive cu excepţia „memoriei verbale”, la care s-a constatat o agravare

la momentul catamnezei comparativ cu internarea index. STIRLING şi colab. (2003), detectează o deteriorare a funcţiilor vizuo-spaţiale la o catamneză pe 10-12 ani (26).

De asemenea se precizează faptul că deficitul cognitiv nu este specific schizofreniei; el se evidenţiază şi în tulburările afective cu simptome psihotice. Se ridică astfel întrebarea dacă deficitul cognitiv nu este un indicator de vulnerabilitate pentru spectrul psihozelor.

Importanţa DUP (Duration of Untreated Psychoses – durata psihozei netratate) asupra evoluţiei bolii

Importanţa prognostică a DUP este o temă pregnantă în literatura de specialitate.

Majoritatea studiilor relevă o corelaţie directă între durata DUP şi evoluţia pe termen scurt, DUP lung – evoluţie proastă – cu simptomatologie severă.

Importanţa DUP asupra evoluţiei pe termen lung este însă discutabilă. În primul rând, majoritatea studiilor evolutive sunt de tip retrospectiv, foarte puţine fiind prospective.

Waddington şi colab. (1995) (27) arată, la catamneza pe 10 ani, că pacienţii cu DUP lung au avut o simptomatologie negativă semnificativ mai intensă. Aceleaşi rezultate le obţine şi Scully şi colab. (1997), la o catamneză de 12 ani, şi Bottlender şi colab. (2003), la o catamneză de 15 ani.

Se ridică întrebarea legitimă legată de mecanismele prin care un DUP lung determină o evoluţie deficitară.

Moller şi colab. (2004) aduc în discuţie ipoteza neurotoxicităţii. Conform acestei ipoteze, în creierul pacienţilor cu psihoză acută apar procese neurotoxice în relaţie cu modificările morfologice ale creierului şi cu răspunsul terapeutic, modificări ce sunt de tip neurodegenerativ progresive şi persistente.

Cogniţia şi competenţa socială

Funcţionarea cognitivă este o componentă importantă pentru abilităţile sociale ce, la nivelul lor sunt definitorii pentru competenţa socială şi funcţionarea socială. Pentru a fi eficient într-o anume situaţie socială, persoana trebuie să fie capabilă să extragă parametrii relevanţi situaţional (percepţie socială), apoi să genereze răspunsuri posibile

alternative, necesare formulării scopurilor, să analizeze avantajele şi dezavanatajele fiecărei soluţii şi apoi să o aleagă pe cea mai bună (rezolvarea de probleme, abilităţi cognitive); urmează etapa de formulare a unui plan de acţiune, iar pentru implementarea acestui plan sunt necesare abilităţi sociale.

Demersul de mai sus reprezintă tipul model al abilităţilor sociale determinant al competenţei sociale.

Relaţia dintre funcţionarea cognitivă şi funcţionarea socială sugerează că deteriorarea cognitivă este un important predictor pentru outcome-ul în schizofrenie (deteriorare severă, outcome deficitar). Funcţionarea cognitivă corelează cu gradul de dizabilitate socială.

Deteriorarea cognitivă premorbidă, dar şi cea apărută după debut semnificativă/severă se asociază cu o evoluţie deficitară a bolii, costuri psihiatrice ridicate şi dificultăţi în intervenţiile de reabilitare.

Funcţionarea cognitivă, simptome negative şi evoluţia bolii

Există o serie de motive pentru a considera că semnificaţia prognostică a deteriorării cognitive în schizofrenie poate fi explicată de simptome negative ca: anhedonia, apatia, retragerea socială, aplatizarea afectată, alogie, anergie. Există o suprapunere conceptuală între aceste constante, unele simptome sau defecte fiind considerate atât simptome negative, cât şi elemente ale deteriorării cognitive. La o analiză mai atentă doar apatia – anhedonia a corelat cu funcţionalitatea premorbidă, funcţionarea socială pe parcursul bolii şi rata recăderilor.

Pe de altă parte, simptomele negative corelează moderat cu severitatea deficitelor cognitive.

Ca şi deteriorarea cognitivă, simptomele negative sunt relativ stabile în timp şi sunt asociate cu o psihopatologie severă, funcţionalitate premorbidă intens afectată şi prognostic rezervat. Severitatea simptomelor negative corelează cu performanţa percepţiei sociale, abilităţile sociale conducând astfel la o performanţă socială săracă şi o funcţionalitate socială deficitară, răspunzătoare de o evoluţie agravantă a bolii.

Asocierea dintre funcţionalitatea cognitivă, adaptarea socială şi simptomele negative şi interconexiunile dintre ele sunt încă obiectul

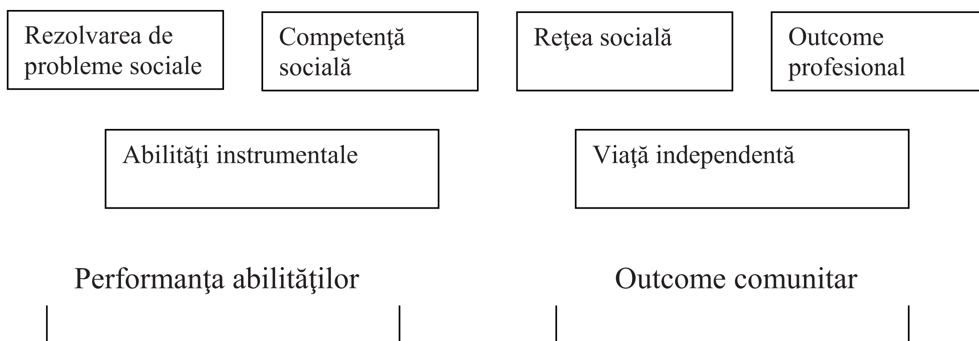


Fig. 1 Domeniile outcome-ului funcţional privit de-a lungul unei dimensiuni, ipotetic, de la proximal la distal

unor studii controverse. Nu există păreri unanime în privinţa pregnanţei prognostice dintre deteriorarea cognitivă şi simptomele negative vizavi de prognostic. Chiar mai mult, ele se asociază diferenţial cu anumite dimensiuni ale funcţionării sociale: simptomele negative cu relaţiile sociale şi activităţile recreative, pe când simptomele cognitive cu igiena personală şi performanţa vocaţională.

Funcţionarea cognitivă, ca element predictiv pentru reabilitare (în special vocaţională) şi terapie cognitivă, este tema multor studii în literatura de specialitate. Deşi toate studiile relevă importanţa predictivă faţă de răspunsul la reabilitare, este nevoie de mai multe date pentru a formula rezultate clare, în funcţie de diversele tipuri de intervenţie şi diverse componente ale funcţionalităţii cognitive şi sociale.

Există studii care arată un răspuns diferenţiat pe sexe, legat de funcţionalitatea cognitivă şi reabilitare. Femeile au în general o evoluţie mai benignă, funcţionarea premorbidă mai bună, spitalizări mai puţine şi o funcţionare socială şi profesională mai bună decât bărbaţii. Diferenţele se menţin şi în privinţa răspunsului la intervenţiile de reabilitare.

Deficitul cognitiv şi outcome-ul funcţional

Outcome-ul funcţional se referă la o varietate de domenii ce implică achiziţia şi menţinerea unor abilităţi necesare pentru funcţionarea socială, profesională şi comunitară.

Pentru a înţelege relaţiile dintre deficitul cognitiv şi outcome-ul funcţional trebuie să privim la mecanismele de interacţiune, aşa-numiţii mediatori, adică acele variabile intermediare între cogniţie şi outcome. Menţionăm, în acest capitol, percepţia afectivă: acea abilitate de a percepe, interpreta şi procesa expresia emoţională la alte persoane. Ea se bazează pe o serie de procese neuro-cognitive fundamentale.

Percepţia afectivă se leagă de competenţa socială şi percepţia socială, inclusiv de adaptarea socială.

Diversele domenii ale neurocogniţiei – memoria imediată, vigilenţa – sunt factori predictivi pentru outcome-ul funcţional. Având în vedere şi factorii mediatori, putem înţelege determinanţii importanţi ai perturbărilor funcţionalităţii sociale şi profesionale.

Conform cercetărilor ultimilor ani, cogniţia socială este acea abilitate de a percepe intenţiile şi dispoziţia altora, incluzând acele procese cognitive ce sunt implicate în gândurile despre sine, alţii, situaţia socială şi interacţiuni sociale. Cogniţia socială este relativ independentă de celelalte aspecte cognitive, dar are o bază neuronală dovedită.

Cogniţia socială cuprinde următoarele domenii majore ce se corelează cu funcţionalitatea:

a) Teoria minţii (Theory of Mind) (abilitatea de a-ţi reprezenta starea mentală a altora sau de a face presupuneri vizavi de intenţiile lor)

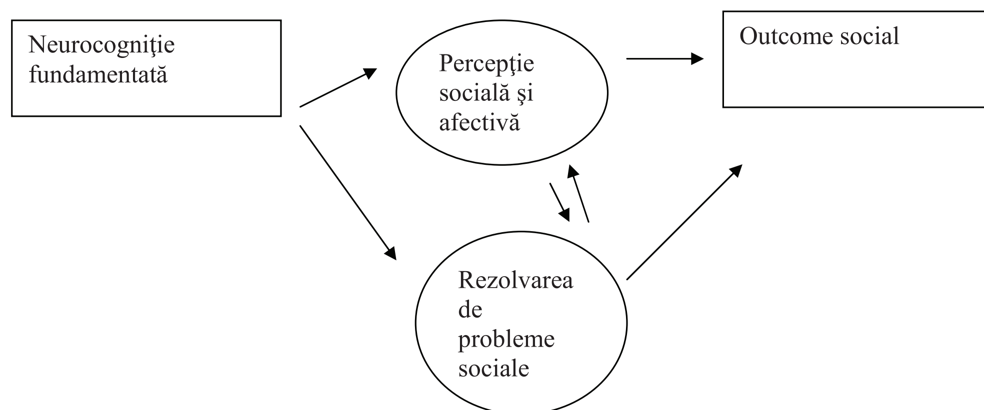


Fig. 2. Cogniţia socială – mediator al outcome-ului social

ce este în relaţie directă cu funcţionalitatea socială globală şi abilităţile sociale şi simptomele negative.

b) Stilul atribuţional (modul în care o persoană explică diversele finalităţi – fie pozitive fie negative) care se leagă de outcome-ul social doar indirect, prin intermediul nivelului de expresivitate al simptomatologiei.

c) Recunoaşterea (cogniţia) expresiilor afective la nivelul feţei altor persoane. Schizofrenii au deficite în identificarea şi discriminarea expresiilor faciale emoţionale (în special negative), ce se află în relaţie directă cu funcţionalitatea socială globală, calitatea vieţii şi abilităţile sociale. Longitudinal există o relativă stabilitate a acestor deficite.

Follow-up la 5 ani a arătat că deteriorarea poate fi parţială, doar în anumite domenii ale cogniţiei sociale.

Dizabilitatea socială

Deficitele funcţionării sociale sunt elemente importante pentru schizofrenie.

Îmbunătăţirea funcţionării sociale şi personale este considerată factori importanţi corelaţi outcome-ului, dar şi criterii pentru definirea remisiunii şi recovery.

Dizabilitatea socială este definită ca o perturbare determinată de prezenţa diferitelor tipuri de deterioare în performarea rolurilor specifice: ocupaţional, familial, social (recreaţional) în comparaţie cu ceea ce ar fi de aşteptat de la individul în cauză, în funcţie de grupul comunitar din care face parte.

Există o serie de studii longitudinale cu referinţa la această temă. Wiersma et al (2000) (28), într-un studiu pe 349 de pacienţi schizofreni, găsesc 14% fără disabilitate socială, dar la celălalt pol 59% au disabilitate severă.

Marneros et al (1990) (29) găsesc rezultate similare. Autorii arată că perturbările în executarea rolurilor sociale nu sunt specifice tipului de boală (încadrării diagnostice) ci corelează cu severitatea bolii. Severitatea psihopatologiei este elementul esenţial cu determinism asupra funcţionării sociale.

Simptomele negative şi cognitive (în mare parte nespecifice schizofreniei) corelează cu perturbările sociale. Ele explică 40-60% din variabilitatea outcome-ului funcţional.

Unii autori leagă dizabilitatea socială de stigmatizare, discriminare, excludere. Întrebarea crucială rămâne, însă, care sunt trigerii stigmatizării, excluderii sociale, diagnosticul sau simptomele şi tulburările comportamentale? Nu eticheta diagnostică este definitorie, ci nivelul simptomelor şi modificărilor comportamentale.

Cert este că dizabilitatea/funcţionarea socială este determinată de o multitudine de factori.

Ea nu este statică, ci un proces dinamic ce se poate schimba longitudinal.

Funcţionarea socială – se referă la acele domenii ale comportamentului ce implică interacţiunea cu alţii, altfel spus nivelul, parametrul la care individul funcţionează în societate.

Operaţionalizarea acestui aspect a fost făcută de Morrison şi Bellack. Se descriu două nivele: a) nivelul microcomportamentelor (multe dintre ele fiind conceptualizate în termenul de abilităţi sociale); b) nivelul macrocomportamentelor – analog cu ceea ce se numeşte adaptarea socială – adică îndeplinirea rolurilor în diverse domenii.

Predictorii pentru o funcţionare socială deficitară ţin atât de variabile individuale cât şi de variabile de mediu (sex masculin, tulburări cognitive intense, simptome negative severe, respectiv reţea socială săracă, factori protectiv deficitari, stresori intenşi).

În îndeplinirea rolurilor familiale în ţările dezvoltate, femeile schizofrene au performanţe mai bune decât bărbaţii, inclusiv în găsirea unui partener.

Ca factor explicativ ar fi faptul că femeile au o vârstă la debut mai mare şi existenţa unor factori culturali legaţi de toleranţă şi performanţă.

În privinţa rolului maternal, lucrurile sunt diferite (dificultăţi intense de multe ori).

În funcţionarea socială, trebuie luate în calcul o serie de bariere economice, cu absenţa structurilor necesare, dar şi factori de stigmatizare, discriminare.

Funcţionarea profesională

Deteriorarea funcţionalităţii profesionale este o caracteristică generală pentru schizofrenie. Studiile longitudinale confirmă acest fapt. Chiar mai mult, sunt autori care afirmă că acest lucru apare deja la 6-18 luni de la primul episod.

Declinul profesional – rata mare de neangajaţi determină: dificultăţi financiare, dependenţa de familie, contact social restrâns, cu marginalizare socială, stimă de sine scăzută.

Toate acestea pot supraadăuga anxietate, depresie, care sunt factori ce cresc vulnerabilitatea şi imprimă un curs nefavorabil al bolii. Nivelul educaţional, istoria premorbidă a performanţei, competitivităţii în muncă şi statutul profesional la debut pot fi elemente predictive pentru evoluţia profesională în schizofrenie. Statutul de neangajat se corelează şi cu simptomatologia (predominant simptome negative), abilităţile sociale şi deteriorarea cognitivă.

Prognostic

Kraepelin (1901) (30) privea evoluţia schizofreniei ca invariant spre dementia praecox. Pentru Bleuler, dementia praecox rămâne schizofrenie. În anii 1920-1930, Langfeldt (1937) (31) împarte evoluţia schizofreniei în forme tipice şi atipice ca importanţă prognostică: evoluţie de tip procesual, respectiv reactivă.

Evoluţia de tip procesual, nefavorabilă, cu deteriorare ar fi predictibilă prin:

– dificultăţi în performanţa premorbidă (emoţională şi intelectuală);

– absenţa factorilor precipitanţi;

– debut insidios;

– simptomatologie caracterizată în principal prin: autism, tocire emoţională, depersonalizare, derealizare;

– mediu defavorabil anterior şi post debut boală.

Evoluţia reactivă, „prognostic spontan”, favorabil se caracterizează prin:

– personalitate premorbidă emoţional şi intelectual bine dezvoltată;

– prezenţa factorilor precipitanţi;

– debut acut;

– tablou clinic mixt cu: elemente afective, psihogene, fără tocire emoţională;

– mediu favorabil anterior şi post debut cu atitudini psihologice corecte.

Răspunsul terapeutic este diferit la cele două forme evolutive.

Maturitatea socială premorbidă este un element de prognostic. Pe decade de vârstă, cu rol important sunt: buna adaptare şcolară, comportament extrovertit, absenţa comportamentului disruptiv, bună adaptare socială.

Trăsăturile schizoide, nivel intelectual scăzut, sărăcia relaţiilor sociale, situaţia de solitar sunt elemente de rău prognostic.

Clasic, este inventarul factorilor de prognostic făcut de Herron (1962) (32).

Un pacient procesual se caracterizează prin: traume psihologice timpurii, asociere de comorbidităţi somatice severe şi prelungite, membri bizari în familie, dificultăţi şcolare, probleme familiale determinate de comportamentul pacientului, introversiune şi activităţi solitare, probleme majore în funcţionarea socială, mamă rejectivă sau hiperprotectoare, tată rejectiv, dificultăţi sexuale, debut insidios, fără factori de stres asociaţi, agresivitate, răspuns scăzut la medicaţie, spitalizări prelungite, productivitate psihotică, masivă, fără simptome afective asociate, depersonalizare, deliruri somatice, pierderea decenţei.

În contrast, un pacient reactiv prezintă: istorie psihologică adecvată, sănătate somatică bună, membrii familiei normali, adaptare şcolară bună, fără perturbări comportamentale, trăsături extrovertite, istorie socială adecvată, mamă fără disfuncţionalităţi, tată idem, comportament heterosexual adecvat, debut acut asociat cu stresul, eventual agresiune verbală, răspuns bun la tratament, spitalizări scurte, productivitate minimă, simptome afective asociate, fără depersonalizare, fără delir somatic, menţinerea decenţei.

Distincţia procesual – reactiv a fost o temă importantă în literatura de specialitate, astăzi se cunoaşte că cele două tipuri au şi etiologie distinctă. Termenul procesual se leagă de programarea biologică în

sistemul developmental, indiferent de mediu. Termenul reactiv se corelează în special cu evenimentele mediului şi factorul psihogen. Procesul înseamnă simptome negative, deteriorare funcţională, în contrast cu reactiv. Această distincţie urmează să fie validată de studiile imagistice.

Remisiune şi „recovery" (revenire, reaşezare)

Schizofrenia este un proces complex, dinamic şi multidimensional.

Deşi ideea de heterogenitate a fost postulată încă de Kraepelin, viziunea ulterioară a mers mai ales spre o atitudine pesimistică în ceea ce priveşte outcome-ul. Efectuarea unor studii longitudinale riguroase a început să aducă o nouă lumină în această perspectivă şi să introducă noţiunea de remisiune şi recovery, de vreme ce ele raportează între 20 şi 65% de cazuri cu outcome bun. Psihiatria modernă are sarcina de a cuantifica concepte complexe, subiective.

Grupul de lucru asupra temei „Remisiunea în schizofrenie" defineşte remisiunea simptomatică ca o stare în funcţie de severitatea simptomatologiei – absenţa sau prezenţa minimală/uşoară a simptomelor, astfel încât să nu interfere semnificativ cu comportamentul.

Ulterior, criteriului legat de psihopatologie i s-a adăugat cel de funcţionalitate. Remisiunea este o prerechizită pentru ameliorarea funcţională. Remisiunea poate prezenta un grad relativ înalt de stabilitate în timp.

Doar 10% din cazuri îşi pierd, în timp, calitatea de remişi. Simptomele negative şi afective sunt elemente critice pentru stabilitatea remisiunii.

Cu toate că adaptarea premorbidă, durata psihozei netratate sunt elemente importante de prognostic, relaţia lor cu simptomele negative este încă neclară.

Comorbiditatea depresiei şi a suicidalităţii nu influenţează aşa mult outcome-ul funcţional.

Remisiunea este un concept necesar, dar nu suficient pentru a descrie dimensiunea evolutivă a schizofreniei, este doar unul din paşii

spre recovery. Recovery este un fenomen mai antrenant, pe termen lung, în care o persoană este relativ fără psihopatologie, şi are abilitatea de a funcţiona în comunitate. Asociaţia Americană de Psihiatrie defineşte recovery prin: 1. capacitatea persoanei de a spera şi de a duce o viaţă cu sens; 2. autonomia pacientului bazată pe dorinţele şi posibilităţile sale; 3. demnitatea şi respectul de sine al pacientului; 4. acceptarea şi integrarea deplină a pacientului în viaţa comunitară; 5. asumarea unei dezvoltări (deveniri) normale. Altfel spus, este vorba de abilitatea pacientului de a face faţă cu succes la provocările vieţii.

Cercetările din acest domeniu fac tot mai mult diferenţa între recovery din „Schizofrenie" şi „a fi în recovery", situaţie ce are mai ales o conotaţie socială şi politică (CAMUS – lucrul important este nu să fi vindecat, ci să trăieşti o viaţă plină şi cu sens, alături de deficitele tale). Este vorba de dreptul la autodeterminare, de management al vieţii, de a se angaja cu sens pe drumul provocărilor, dincolo de prezenţa unei boli cu impact pe termen lung.

Astfel pacienţii devin parteneri în procesul terapeutic cu drept de informare şi de a lua parte la decizii, persoane ce sunt tratate cu respect de către semenii lor, chiar dacă prezintă o dizabilitate.

Evoluţia schizofreniei fără medicaţie

Studiile longitudinale efectuate identifică un subgrup de schizofreni care întrerup medicaţia după spitalizarea index şi au o evoluţie bună, fără recăderi şi cu un outcome funcţional bun. În literatura de specialitate, o serie de autori şi-au pus problema identificării factorilor ce ar putea circumscrie acest grup.

Acest grup, de obicei, au părăsit sistemul psihiatric şi din acest punct de vedere pot fi mai greu depistaţi la studiile catamnestice pe termen lung.

Cei mai importanţi parametri caracteristici acestui grup au fost elementele ce ţin de personalitatea premorbidă: tărie interioară, atitudini de tip internal (efort personal de depăşire a situaţiei, resurse internale ce permit o dezvoltare permanentă de noi abilităţi de coping, cu îmbunătăţirea funcţionării generale) – persoane ce preiau responsabilitatea pentru viaţa lor şi imaginea de sine.

Dinamica modificărilor structurale şi biologice

În literatura de specialitate există studii ce relevă o modificare în dinamică, progresivă a morfologiei structurilor cerebrale în schizofrenie.

De Lissi şi colab. (1997) (33) găsesc într-un studiu follow-u pe 5 ani o reducere globală a volumului creierului, iar Gur şi colab. (1998) (34) găsesc o reducere a zonei frontale la 2,5 ani de la debut.

Moller şi colab. (2004) (35) în studiile longitudinale efectuate, găsesc o reducere a volumului substanţei cenuşii şi o lărgire a spaţiilor lichidiene.

Există o serie de studii care arată o progresiune în timp a modificărilor structurale cerebrale – în special diminuarea volumului cortextului frontal asimilabile cu un prognostic deficitar – spre sever. Acestea se află în contradicţie cu studiile care arată o stabilitate în timp a deficitului cognitiv. Poziţionările diferite însă atestă un aspect clar susţinut de toţi autorii şi anume: heterogenitatea în schizofrenie.

Aceiaşi autori fac o clasificare evaluativă, luând în considerare mai mulţi parametri:

– prima grupă – aproximativ 20% din pacienţi au un singur episod psihotic, fără deficite cognitive, fără simptome reziduale (sau eventual minimale), neurobiologie cu deficit, vulnerabilitate temporală şi frontală stângă, necesitând doar medicaţie punctuală în episod; se asimilează tulburări schizofreniforme, cu un prognostic foarte bun.

– a doua grupă – aproximativ 50% din pacienţi au recăderi ulterioare, cu simptome negative detectabile şi stabile, cu deficite cognitiv (memoria verbală, funcţia executivă), neurobiologic şi structural cu deficite bilaterale frontale şi temporale, necesitând terapie neuroleptică de durată, este grupul etichetat cu diagnosticul de schizofrenie cu prognostic bun.

– a treia grupă – aproximativ 30% din pacienţi, la care, după fiecare recădere, există o accentuare a simptomelor negative, deficitele cognitive sunt severe, inclusiv în memoria de lungă durată, există pe lângă modificările structurale şi biologice fronto-temporale şi o lărgire a ventriculilor cu accentuare progresivă, necesitând terapie permanentă; este grupul de schizofreni cu prognostic sever, echivalent cu schizofrenia kraepeliană – dementia praecox.

Modalităţi clinice evolutive ale schizofreniei

Evoluţia clinică a schizofreniei este heterogenă, fapt menţionat de toate studiile longitudinale. Deşi traiectoria evolutivă a fost spre deteriorare, Kraepelin şi Bleuler au fost primii care au menţionat diversele direcţii evolutive. Kraepelin a observat că unii pacienţi progresează lent, insidios, pe când alţii, abrupt, cu declin imprevizibil. De cele mai multe ori, însă, evoluţia a fost episodică, cu perioade de remisiune mai mult sau mai puţin completă. Exacerbările şi remisiunile pot fi observate în toate stadiile bolii.

Deteriorarea la unii pacienţi apare repede, la alţii tardiv.

Unul dintre cele mai importante studii evolutive este cel al lui Bleuler (şi fiii) (1972) (36), efectuat pe 200 de schizofreni, pe o perioadă de 20 de ani. Pe baza observaţiilor, Bleuler ajunge la 3 concluzii: prima concluzie se referă la evoluţia îndelungată a bolii; la ani şi chiar decade de la debut, pacienţii încă pot prezenta exacerbări acute cu simptome floride, cu trenduri evolutive diferite, fie spre ameliorare, fie spre agravare; – a doua concluzie se referă la faptul că unii pacienţi pot prezenta perioade de stabilitate, pe o durată de cel puţin 5 ani.

În final, Bleuler concluzionează că schizofrenia nu este o boală univoc progresiv invalidantă în sens strict. Rata de pacienţi amelioraţi/neamelioraţi a fost aproximată la 20 de ani ai evoluţiei, ca şi la 5 ani ai evoluţiei.

Există o împărţire stadială la Bleuler:

1. evoluţia simplă – cu debut abrupt sau insidios, dar cu o progresiune permanentă (fără sau doar cu minimă remisiune) spre stadii finale de severitate diferită (uşoară, moderată, severă);

2. evoluţia ondulantă – cu debut mai mult sau mai puţin acut şi remisiune completă sau incompletă şi, ulterior, cu noi episoade, fie cu revenire (remisiune completă), fie cu o progresiune spre stadii finale de severitate diferită (uşoară, moderată, severă). Acest tip evolutiv cuprinde majoritatea pacienţilor.

3. evoluţii atipice ce nu pot fi sistematizate.

Studiile lui Watt et al (1983) (37) ajung la concluzii asemănătoare: un episod fără sau cu diminuată simptomatologie reziduală, 16%; evoluţie episodică fără sau cu minimale simptome reziduale, 32%; episodic, cu rezidiu moderat, 9%; episodic cu rezidiu progresiv crescând, 43%.

Istoric, amintim studiile lui Mayer-Gross (1932) (38), Huber et al (1979), Tsuang et al (1979), la care dificultăţile de metodologie nu au permis concluzii pertinente.

De menţionat şi studiile lui Ciompi (1980) (39) care confirmă heterogenitatea evolutivă a schizofreniei.

Alte studii importante sunt:

International Pilot Study of Schizophrenia (WHO, 1979), Shepperd et al (1989) (40). Rezultatele sunt similare: mai mult de jumătate din pacienţi au, atât la 2 ani, cât şi la 5 ani, evoluţie favorabilă. La aceleaşi concluzii ajung şi studiile lui Hogarty et al (1994) – 40% din pacienţi la momentul follow-up de 6 ani au un outcome clinic favorabil.

Această strategie de abordare evolutivă ia în considerare modalitatea de debut (acut sau insidios), pattern-ul simptomatic (episodic sau cronic), traiectoria (stabil sau deteriorate) şi evaluarea outcome-ului (remis sau stare finală cu simptome uşoare, moderate, severe).

O modalitate de a schematiza, din acest punct de vedere, evoluţia schizofreniei este redată în Figura 3.

În general, studiile longitudinale arată că 1/3 din pacienţi au un outcome relativ bun, fără simptome sau simptome minimale, fără deteriorare funcţională; 2/3 din pacienţi au simptome moderate spre severe şi deteriorare funcţională.

Studiile lui Jablensky et al (1992) (41) şi Leff et al (1992) arată că pacienţii din ţările în curs de dezvoltare au o evoluţie mai bună decât cei din ţările dezvoltate (63% versus 37%). Aceasta denotă şi influenţa factorilor socio-culturali asupra evoluţiei.

Există şi o altă strategie de abordare a evoluţiei schizofreniei care ţinteşte evaluarea diverselor domenii: clinic, funcţionare socială, funcţionare profesională, activităţi cotidiene. Pentru evaluare sunt folosite instrumente standardizate: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Disability Assessment Scale (DAS), Global Assessment of Functioning (GAF), Global Assessment Scale (GAS).

O serie de studii documentează o posibilitate de ameliorare tardivă a bolii. Este vorba de pacienţi (10-15%) care, după 15-20 de ani de

evoluţie defavorabilă, prezintă o rată de ameliorare atât clinică, cât şi funcţională (Murray et al, 2004) (42).

Problema factorilor de predicţie a evoluţiei este larg răspândită în literatura de specialitate. Au fost analizaţi o serie, dar în ciuda acestora, evoluţia bolii schizofrene rămâne, până la un punct, relativ impredictibilă. Aceasta derivă din determinismul nonlinear al schizofreniei, care imprimă atât debutul, cât şi evoluţia bolii. Determinismul circular multifactorial lasă totdeauna deschisă şi poarta hazardului.

O schematizare a celor mai importanţi factori de prognostic ar include:

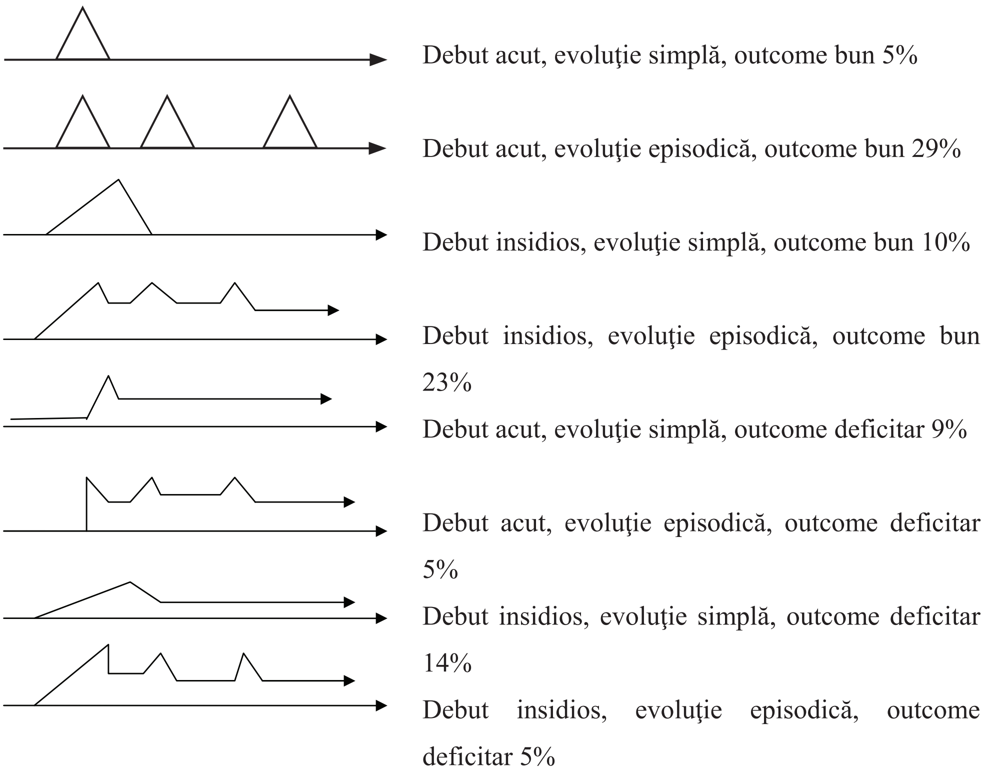


Fig. 3. Evoluţia pe termen lung (15 ani) a schizofreniei

FACTORI FAMILIALI ŞI SOCIALI

căsătorit	solitar
atmosferă familială adecvată, armonioasă	prezența factorilor de expresie emoțională crescută
bună rețea socială şi suport social	suport social, rețea socială deficitară

COMORBIDITĂȚI

fără consum asociat de droguri şi alcool	un consum asociat de droguri şi alcool, intensifică simptomele psihotice, scade aderența, induce complicații somatice, creşte riscul de suicid

PARAMETRII COGNITIVI

absenţa deficitului cognitiv (sau minimal existent stabil) ce corelează cu calitatea remisiunii funcţionale	deficit cognitiv premorbid progresivă, duce la declin funcţional cu evoluţie progresiv progredientă

ISTORIE FAMILIALĂ PENTRU SCHIZOFRENIE ŞI PATOLOGIE DE SPECTRU

negativă	pozitivă

COMPLICAŢII OBSTETRICALE PERI-INTRA-POSTNATALE

absente	prezente, cu consecinţe negative asupra dezvoltării neuronale, având ca efect deteriorare cognitivă severă, deficienţe în funcţionarea premorbidă

MODIFICĂRI ÎN MORFOLOGIA CEREBRALĂ

absente	prezente de la debutul bolii, asociate sau nu cu tulburări instrumentale

DURATA PRIMULUI EPISOD

scurtă — lungă

SIMPTOMATOLOGIA PRIMULUI EPISOD

cu simptome floride, pozitive absenţa sau prezenţa minimală a simptomatologiei negative

simptome pozitive prezente şi simptome negative intense

prezenţa simptomelor afective

absenţa simptomelor afective

RECURENŢA EPISOADELOR

număr mic de episoade

număr mare de episoade, frecvente, conducând în timp spre o creştere a simptomatologiei interepisodice şi intensificări a gradului de defect şi în final spre un outcome deficitar

primii 2 ani după primul episod sunt decisivi, respectiv durata perioadei de timp în cadrul primilor 2 ani, în care pacientul este psihotic

perioadă lungă predictează un outcome pe termen lung deficitar

ADERENŢA TERAPEUTICĂ ŞI INSIGHT

prezente — absente

PROGNOSTIC FAVORABIL		PROGNOSTIC DEFAVORABIL
	SEX	
feminin – forme clinice puțin severe, funcționalitate profesională şi socială bună, spitalizări mai scurte şi mai rare		masculin – psihopatologie intensă, deteriorare funcțională, multiple recăderi
	DEBUT	
acut		insidios, cu DUP lung, predicție nefavorabilă pe termen scurt, mediu şi lung
	VÂRSTA LA DEBUT	
debut tardiv		debut timpuriu
	FUNCȚIONALITATE PREMORBIDĂ PROFESIONALĂ ŞI SOCIALĂ	
adecvată, cu performanță bună		deficitară, cu performanță săracă, ducând la deteriorare severă socială şi profesională
	QI	
conform mediei şi peste medie, cu bune performanțe şcolare		scăzut, cu performanțe şcolare slabe

În concluzie, evoluţia schizofreniei este foarte heterogenă cu outcome-uri ce variază între remisiune şi cronicitate, parcursul longitudinal fiind influenţat de o multitudine de factori aflaţi în relaţie non-lineară.

Bibliografie

1. Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A and Carpenter WT Jr. Neuropsychological impairments in deficit vs. nondeficit forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1994;51:804-811.
2. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia.
3. Jones PB, Done D. From birth to onset: a developmental perspective of schizophrenia in two national birth cohorts. In: Keshavan MS, Murray RM (eds). *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997, 119-136.
4. Reichenberg A, Weiser M, Caspi A, Knobler HY, Lubin G, Harvey PD, Kabinowitz Y, Davidson M. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28(2):193-207.
5. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia.*Schizophr Res* 2004;72:29-39.
6. Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, Robbins T, Barnes T. Executive disfunction in first episode schizophrenia and relationship to duration of mutuated psychosis. The West London study. *Brit J Psychiat* 2002;43:38-44.
7. Joyce E, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Brit J Psychiat* 2005; 187:516-522.
8. Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens DC, Johnstone EC. Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychol Med* 1999;29(5): 1161-1173.
9. Whyte MC, Brett C, Harrison LK, Byrne M, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EE. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiat* 2006; 59(8):730-739.
10. Walker E.F. Neurodevelopmental precursors of schizophrenia. In: David AS & Cutting JC (eds) *The Neuropsychology of schizophrenia*, Hove 1994:119-129.

11. McGlasan TH, Hoffmann RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiat* 2000;57:637-648.
12. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO et al. progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiat* 2001;57:637-648.
13. Eberhard J, Riley E, Levander S. Premorbid IQ and schizophrenia. Increasing cognitive reduction by episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:84-88.
14. Caspi A, reichenberg A, Weiser M et al. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res* 2003; 65:87-94
15. Stirling J, White C, Lewis S et al. neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10 year follow up a epidemiological cohort. *Schizophr Res* 2003; 75-86.
16. Heaton RK, Gladsyo JA, et al. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia.*Arch Gen Psychiat* 2001; 58:24-32.
17. Towsend LA, Norman RM, Malla AK et al. Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorder. *Psychiat Res* 2002;113:69-81.
18. Hughes C, Kumari VM, Soni W, Binnerman B, Drozd S, O'Neil S, Mathew V, Sharma T, Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;59:137-146.
19. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiat* 1999;156:1328-1335.
20. Hawkins KA, Addington J, Keefe RS et al. neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychoses. *Schizophrenia Res* 2004;67:115-122.
21. Brewer WJ, Wood SJ, McGorry PD et al. Impairment functionality of schizophrenia
22. Luca C, Martin D, Pascal V et al. Encoding dysfunctions in a dynamic-static paradigm for visuo-spatial working memory in first episode psychosis patients: a 2 years follow-up study. *Early Intervention in Psychiatry* 2009;vol 3:44-51.

23. Haenschel C, Bitner RA, Haertling F et al. Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia: a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiat* 2007;64:1229-40.
24. Ienciu M, Tamasan S, Ciumageanu D, Ile L. *Managementul primului episod psihotic.* Editura Promotal 2001, pg.74-78.
25. Moller HJ, Muller N. *Schizophrenie – langzeitverlauf und langzeittherapie*. Springer-Wien-New York 2004, 139-148.
26. Stirling J, White C, Lewis S. Neurocognitive function and outcome in first episode schizophrenia: a 10-years follow-up. *Schizophr Res* 2003;65:75-86.
27. *Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A.* Sequential cross sectional and 10 year prospective study of sever negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine. Cambridge University Press. 1995;25:849-857.*
28. *Wiersma D. et all.* Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychological Medicine. Cambridge University Press. 2000; 30:1155- 1167.*
29. Mameros A, Deister A, Rohde A. Psychopathological and social status of patients with affective, schizophrenic and schizoaffective disorders after long-term course. *A Psychiat Scand* 1990;82(5):352-358
30. *Kraepelin E.* Einführung in die psychiatrische Klinik. Dreissig Vorlesungen. *Leipzig: J.A. Barth 1901, 328.*
31. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. 1937
32. Herron ST. The process-reactive classification of schizophrenia. *Psychol Bull.* 1962; 59(4):329-343.
33. De Lissi et all. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psyhiat Res* 1997; 74(3): 129-140.
34. Gur RE. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiat.* 1998;55:145-152

35. Muller J H et all. Superior temporal gyrus and P300 in schizophrenia: a combined ERP/structural magnetic resonance imaging investigation. *J Psychiat Res* 2004;38(2): 153-162.
36. Bleuler M Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte vieljähriger Kranken und Familiengeschichten. *Stuttgart: Thieme 1972.*
37. Watt DC The natural history of schizophrenia: a 5 year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983; 13: 663- 670
38. Huber M Schizophrenie verlaufs-und sozial psychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten *schizophrenen Kranken.* Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie 1979; 21:399 39.Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long term. *Brit J Psychiat 1980;136:413-420* 40.Shepperd M. The natural history of schizophrenias five- year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med.* Cambridge University Press 1989; 15:1-46.
41. Jablensky A et all. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-years follow-up findings. *Psychol Med* 1992; 22:131-145.
42. Murray GK. The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic psychoses in adult life. A 34 year follow-up of the Northren Finland 1966 birth *cohort.Schizophr Res* 2004;71(2-3):213-225

TRATAMENTUL SCHIZOFRENIEI

Tratamentul psihofarmacologic în schizofrenie

Introducere

Schizofrenia este percepută, atât de către comunitatea profesională, cât şi în rândul populaţiei obişnuite, ca una din cele mai severe şi dizabilitante afecţiuni psihiatrice, ce adeseori are o evoluţie îndelungată de tip cronic. Din acest motiv, schizofrenia rămâne cea mai stigmatizantă maladie dintre toate bolile luate în considerare în general, fapt ce generează dificultăţi importante în demersul comunităţii terapeutice pentru reinserarea socio-profesională a acestei categorii de suferinzi (1). Cu toate acestea, abordarea terapeutică a acestei afecţiuni psihiatrice majore îşi sporeşte mult şansele de reuşită prin detecţia cât mai precoce a cazurilor existente în populaţia generală, în ultima vreme luându-se tot mai mult în discuţie chiar tratamentul fazei prodromale (2, 3). Pe de altă parte, problematica abordării terapeutice trebuie cântărită şi prin perspectiva celor două valoroase teorii etiopatogenetice, existente la ora actuală cu referire la schizofrenie, a neurodezvoltării şi, respectiv, a neurodegenerescenţei, prin care, în conformitate cu Lewis şi Lieberman, în primii ani de evoluţie a schizofreniei se produc în mod activ anumite modificări neurobiologice, ce explică dinamica particulară a parametrilor psihopatologici ai acestor pacienţi, cu declinul relativ abrupt în special al anumitor funcţii cognitive, în primii ani de boală, pentru ca ulterior să se instaleze o fază de stabilizare a acesteia (4). Ca şi argumente în favoarea acestor teorii etiopatogenetice, ce sunt mai degrabă complementare decât contradictorii, stau rezultatele unor prestigioase studii de neuroimagistică cerebrală şi care indică faptul că prin comparaţie cu subiecţii sănătoşi, cei cu schizofrenie au un volum cerebral mai redus global, o masă a substanţei cenuşii mai redusă şi un volum mai mare a ventriculilor laterali (5, 6). Conform altor riguroase studii de neuroimagistică cerebrală, anumite anomalii neurobiologice,

cum ar fi, de exemplu, deficitul masei de substanţă cenuşie, din anumite regiuni encefalice şi asociat cu evoluţia schizofreniei, pot fi influenţate în mod favorabil în urma administrării medicaţiei antipsihotice, fapt ce face ca momentul instituirii acestui tratament să devină unul de importanţă majoră pentru prognosticul acestor cazuri (7).

Intervenţia terapeutică farmacologică în schizofrenie este una extrem de complexă, ce antrenează o multitudine de provocări clinice, cărora psihiatrul practician trebuie să le facă faţă, pe de-o parte, prin cunoştinţele sale teoretice, fundamentate pe ultimele progrese realizate în domeniul riguros al neuroştiinţelor şi al cercetării psihofarmacologice, iar pe de altă parte, prin cunoştinţele generate de experienţa clinică, atât cea proprie, cât şi a colectivităţii profesionale mai extinse, ce deseori este sintetizată şi cuprinsă în cadrul ghidurilor terapeutice. Bineînţeles, un aspect important al intervenţiei terapeutice în general, iar a celei psihofarmacologice, în special, este că aceasta trebuie individualizată în raport cu particularităţile clinico-simptomatice ale fiecărui caz, respectând unul din acele principii asumate ale medicinei conform căruia „nu există boli, ci numai bolnavi”.

Începând cu anii ´70, din cauza lipsei de specificitate, atât în ceea ce priveşte multitudinea de posibilităţi în modul de expresie clinică fenotipică a schizofreniei, cunoscut fiind că există o mare heterogenitate a elementelor psihopatologice, şi implicit posibilitatea existenţei unei multitudini de genotipuri care ar putea constitui substratul genetic al acestor forme, destul de diferite, de expresie clinică, Gottesman şi Shields au introdus pentru prima dată conceptul de endofenotip în schizofrenie. Endofenotipurile sunt reprezentate de componente sau unităţi măsurabile, dar nevizibile cu ochiul liber, ce sunt cuprinse în conexiunea existentă între expresia clinică a unei anumite boli şi componenta sa genetică distală, ce pot fi reprezentate de anumite elemente de natură diferită neurofiziologică, biochimică, endocrinologică, neuroanatomică, cognitivă sau neuropsihologică. Marele avantaj este că aceste componente măsurabile pot fi supuse unor riguroase analize statistice şi genetice, reprezentând, mai degrabă, simple elemente cheie asociate substratului genetic, decât sindromul clinic al bolii respective, exprimat în totalitatea sa. Cu toate acestea, pentru a fi utilizabile, endofenotipurile trebuie să îndeplinească anumite criterii, precum asocierea lor cu o genă candidat sau cu o regiune particulară a genomului, caracterul ereditar ce poate fi dedus din riscul relativ pe care îl conferă prezenţa lor la rudele de gradul I a bolnavilor, şi să constituie parametrii asociaţi bolii respective.

Strategiile de endofenotipare aruncă, de asemenea, o rază de speranţă asupra abordării psihofarmacologice a schizofreniei, astfel că, prin acest mod de particularizare şi diferenţiere pe baze genetice, a ceea ce în prezent este generic reunit sub umbrela diagnostică a schizofreniei, va face posibilă prescrierea unor psihotrope care să aibă o specificitate şi eficacitate mult mai ridicat decât în prezent (8, 9).

Dintre agenţii psihotropi utilizaţi în tratamentul schizofreniei, indiferent de faza sa evolutivă, se evidenţiază, ca având rol de primă linie, medicamentele antipsihotice. Cu toate acestea, administrarea antipsihoticelor reprezintă doar o parte a demersului terapeutic efectuat în această majoră afecţiune psihiatrică, acesta îmbinându-se, în mod complementar, cu intervenţia de tip psihosocial. În consecinţă, pentru a eficientiza la maximum intervenţia psihosocială, mai înainte este important să se atingă o bună recuperare simptomatică şi funcţională a pacienţilor schizofreni, prin administrarea cât mai raţională şi individualizată, în raport cu profilul simptomatologic, de medicamente antipsihotice (11).

În alcătuirea schemei terapeutice, practicianul trebuie să ţină cont de existenţa celor cinci dimensiuni simptomatice ale schizofreniei, concepute de Sthal, şi anume simptomatologia negativă, simptomatologia pozitivă, agresivitatea, simptomele cognitive şi simptomele afective de tipul anxietate/depresie (10). În mod efectiv, medicaţia antipsihotică, deşi de primă linie în intervenţia farmacologică din schizofrenie, ţinteşte doar asupra simptomelor pozitive şi negative ale schizofreniei (cele din urmă fiind ameliorate doar prin administrarea de antipsihotice atipice sau de nouă generaţie, cu acţiune şi asupra neurotransmisiei serotoninergice), medicaţia anxiolitic-sedativă, timostabilizatoare şi antidepresivă are eficacitate, pe de-o parte, asupra simptomelor afective asociate aparţinând seriei anxietăţii şi/sau a depresiei, şi pe de altă parte, prezintă eficacitate parţial şi asupra agresivităţii. Din nefericire, în mod relativ disproporţionat, simptomatologia cognitivă este cel mai puţin influenţată prin intervenţia psihofarmacologică. Pe de-o parte, această deficienţă a agenţilor psihotropi destinaţi schizofreniei, a dus la dezvoltarea unei palete largi de intervenţii psihosociale, cum ar fi tehnici de remediere sau reabilitare cognitivă, trainingul abilităţilor sociale, reabilitare vocaţională etc. (13). Pe de altă parte, a fost stimulată cercetarea din domeniul psihofarmacologiei şi a neuroştiinţelor, cu scopul de a găsi noi molecule şi clase de compuşi medicamentoşi, care, acţionând prin mecanisme farmacodinamice diferite, să aibă o eficacitate mai evidentă şi asupra simptomelor cognitive ale schizofreniei, întrucât acestea contribuie în cea mai mare măsură la

disabilitarea socio-profesională a acestor pacienţi. Astfel, au început noi direcţii de cercetare ce ţintesc găsirea unor agenţi sau compuşi care să ducă la stimularea neurotransmisiei dopaminergice mediate prin receptorii D1 la nivelul cortexului prefrontal, la ameliorarea neurotransmisiei glutamatergice în special a celei mediate prin receptorii de tip NMDA, iar cel mai promiţător, la augmentarea neurotransmisiei acetilcolinergice prin acţiune de tip agonist asupra receptorilor nicotinici de tip α7 şi α4β2 (12). De asemenea, trebuie precizat că în lumina noilor progrese realizate în psihiatrie în ultimele decenii, intervenţia terapeutică complexă din schizofrenie şi-a mutat centru de greutate dinspre îngrijirile psihiatrice spitaliceşti către intervenţia mult mai elaborată şi mai completă oferită de psihiatria comunitară, atingându-se astfel deziderate clinico-terapeutice ce păreau de neatins, chiar şi în cea mai mare parte a secolului XX.

Clasificarea medicamentelor psihotrope utilizate în tratamentul schizofreniei

În continuare, vom trece în revistă principalele clase de agenţi psihofarmacologici utilizate pentru tratamentul schizofreniei, cu accent pe medicaţia antipsihotică, datorită rolului de primă linie pe care îl are în tratarea acestei maladii psihice. De asemenea, vom face referire la cele mai utilizate preparate medicamentoase în practica clinică psihiatrică de la nivelul ţării noastre, ştiut fiind faptul că, în prezent, se află în desfăşurare multiple cercetări privind eficacitatea antipsihotică a noi molecule, ce prezintă atât mecanisme de acţiune deja cunoscute (de ex., antagonism mixt dopaminergic şi serotoninergic), cât şi alte mecanisme de acţiune generatoare de noi speranţe în ceea ce priveşte eficacitatea tratamentului medicamentos în schizofrenie (13).

I. Antipsihotice

A. Introducere și scurtă trecere în revistă a principalelor antipsihotice

Apariţia medicaţiei antipsihotice datează de la începutul anilor ’50 ai secolului trecut, când Deniker şi Delay au evidenţiat efectul antipsihotic al clorpromazinei, fapt ce a constituit deschiderea unei noi ere în tratamentul farmacologic a schizofreniei de până atunci. Această etapă din istoria psihiatriei este considerată, de către unii autori, ca reprezentând a treia revoluţie din acest domeniu, după eliberarea bolnavilor psihici din lanţuri de către psihiatrul francez Pinel şi apariţia psihanalizei a cărei autor a fost Sigmund Freud (13). La sfârşitul anilor ’50 a fost introdus în tratamentul

psihozelor şi haloperidolul, făcând parte din clasa butirofenonelor, neuroleptic incisiv ce s-a dovedit a avea o potenţă antipsihotică mai ridicată comparativ cu neurolepticele sedative. Ulterior, apariţia clozapinei în anul 1990, a deschis o nouă filă în tratamentul farmacologic al schizofreniei, prin dezvoltarea unei noi generaţii de antipsihotice numite atipice, care au demonstrat, pe de-o parte, o eficacitate clinică suplimentară pe simptomele negative ale schizofreniei, iar pe de alta, o frecvenţă mai scăzută în ceea ce priveşte apariţia sindromului extrapiramidal, ca efect advers al medicaţiei antipsihotice (14).

În practica clinică, în selecţia unui antipsihotic, un aspect important este acela al selecţiei formei de administrare a respectivului medicament. Spre exemplu, în situaţia în care pacientul este tratat în cadru spitalicesc, sunt de preferat preparatele orale, deoarece au un timp de înjumătăţire scurt, iar în cazul în care un antipsihotic se dovedeşte a fi ineficient sau cu eficienţă scăzută, există posibilitatea de a se face trecerea treptată către administrarea unui alt agent terapeutic aparţinând aceleiaşi clase.

În tabelul de mai jos, readaptat, vom prezenta cele mai utilizate antipsihotice cu administrare orală, din prima şi a doua generaţie, conform cu Lehmann şi colaboratorii (2004), citaţi de Stroup şi colaboratorii (13):

Antipsihotice	**Doza zilnică recomandată (mg/zi)**	**Echivalente clorpromazină (mg/zi)**	**Timp de înjumătăţire (ore)**	**Potenţă antipsihotică**
Agenţi din prima generaţie				
Clorpromazina	300 - 1000	100	6	Joasă
Tioridazina	300 - 800	50	36	Joasă
Mesoridazina	150 - 400	100	24	Joasă
Loxapina	30 - 100	10	4	Medie
Molindona	30 - 100	10	24	Medie
Tiothixene	15 - 50	5	34	Medie
Perfenazina	16 - 64	10	10	Medie
Trifluoperazina	15 - 50	5	24	Medie
Flufenazina	5 - 20	2	33	Înaltă
Haloperidol	5 - 20	2	21	Înaltă
Antipsihotice din a doua generaţie				
Clozapina	150 - 600		12	
Risperidona	2 -8		24	
Olanzapina	10 - 30		33	
Quetiapina	300 - 750		6	

Ziprasidona	120 - 160		7	
Aripiprazol	10 - 30		75	
Amisulpirid *	50 - 800		12	

* sursa este referinţa bibliografică cu numărul 15

Tabel 1. Antipsihotice clasice şi de nouă generaţie sub formă de preparate orală

Referitor la dozele recomandate în tabelul de mai sus, trebuie ţinut cont de faptul că ele trebuie adaptate în raport cu severitatea simptomatologiei, posibilele interacţiuni medicamentoase, în special la pacienţii care prezintă comorbidităţi medico-chirurgicale şi, nu în ultimul rând, adaptat vârstei, ştiut fiind că vârstnicii au un clearence renal mai scăzut.

În situaţia în care pacientul nu are o bună aderenţă la tratament, prezintă o stare de sănătate fizică optimă sau are o slabă reţea de suport social, este de preferat alegerea de preparate antipsihotice depot, al căror ritm de administrare este lunar sau bilunar şi care poate fi sub controlul persoanelor angajate în sectorul îngrijirii sănătăţii mintale. În tabelul readaptat, de mai jos, vom prezenta cele mai utilizate preparate depot în practica psihiatrică din ţara noastră, cu administrare intramusculară, informaţiile fiind în conformitate cu Stroup şi colaboratorii şi completat cu Marinescu şi colaboratorii (13, 16):

Antipsihotic	**Doza iniţială (mg)**	**A doua doză (mg)**	**Doza de întreţinere (mg)**
Flufenazina decanoat	12,5	12,5 - 25 (după 6 - 14 zile)	12,5 - 50 la fiecare 2 - 3 săptămâni
Haloperidol decanoat	50	50 - 100 (după 3 - 28 zile)	50 - 200 la fiecare 3 - 4 săptămâni
Flupentixol	–	–	20 - 40 la 2 - 3 săptămâni sau 100 la 3 - 4 săptămâni
Zuclopentixol	–	–	200 pe săptămână
Risperidona microsfere	25	25 - 50 (la fiecare 2 săptămâni)	25 - 50 la fiecare 2 săptămâni

Tabel 2. Antipsihotice clasice şi de nouă generaţie cu administrare injectabilă şi acţiune prelungită

În ultimii doi ani, în practica clinică din ţara noastră, a apărut şi olanzapina sub formă de injecţie intramusculară cu acţiune prelungită. Aceasta trebuie administrată doar în condiţii de supraveghere spitalicească, timp de trei ore după administrare, din cauza riscului de apariţie a sindromului de post-injectare, ce reprezintă o supradozare a acestui psihotrop prin pătrunderea vârfului acului injecţiei într-un vas de sânge de la nivelul muşchiului mare gluteu sau prin difuzia substanţei din spaţiul învecinat vasului de sânge. Deşi rar şi fără risc fatal, acest incident poate duce la pierderea alianţei terapeutice dacă nu este bine rezolvat. În tabelul de mai jos vom prezenta, conform datelor firmei producătoare, dozele echivalente şi ritmul de administrare a olanzapinei injectabile cu acţiune prelungită, raportat la olanzapina cu administrare zilnică, pe cale orală (17).

Doza echivalentă de olanzapină oral (mg)	**Dozele iniţiale recomandate pentru olanzapina depot (mg)**	**Doza de întreţinere după 2 luni de la începerea administrării de olanzapină depot (mg)**
10 mg/zi	210 / 2 săptămâni sau 405 / 4 săptămâni	150 / 2 săptămâni sau 300 / 4 săptămâni
15 mg/zi	300 / 2 săptămâni	210 / 2 săptămâni sau 405 / 4 săptămâni
20 mg/zi	300 / 2 săptămâni	300 / 2 săptămâni

Tabel 3. Schema dozelor recomandate de olanzapină injectabilă cu acţiune prelungită raportat la dozele de olanzapină orală (17).

B. Clasificarea antipsihoticelor în raport cu structura lor chimică

O bine cunoscută clasificare a neurolepticelor în raport cu structura chimică, este cea realizată de Poldinger şi Wider (1990), citată şi completată de Dragoş Marinescu şi colaboratorii, şi pe care o vom reda în formă tabelară în cele ce urmează (16):

Clasa	**Subclasa**	**Reprezentanţi (denumirea chimică internaţională)**
Fenotiazine	Derivaţi aminoalchilici	Promazina Clorpromazina Triflupromazina Acepromazina Alimemazina Levomepromazina Cyamemazina Dietazina Prometazina Propiomazina
	Derivaţi piperidilalchilici	Tioridazina Periciazina Pipamazina Pipotiazina Perimatazina
	Derivaţi piperazinalchilici	Perfenazina Tiopropazat Dixirazina Proclorperazina Trifluoperazina Tietilperazina Tioproperazina Perfenazina Flufenazina
	Derivaţi homopiperazilalchilici	Homofenazina Protipendil Oxipendil Isotipendil
Tioxantene		Clorprotixen Clopentixol Zuclopentixol Flupentixol Tiotixen

Clasa	**Subclasa**	**Reprezentanţi (denumirea chimică internaţională)**
Butirofenone		Haloperidol Fluanison Moperona Trifluperidol Pipamperona Benperidol Droperidol Spiperona
Difenbutil piperidine şi piperazine		Amperozid Pimozid Fluspirilen Penflurodil
Dibenzodiazepine		Clozapina
Dibenzotiazepine		Clotiapina
Dibenzoxazepine		Loxapina
Dibenzotiepine		Clorotepina Zotepina
Derivaţi indolici		Oxipertina Molindona
Benzamide		Sulpirid Tiaprida Clebоprid Amisulpirid Remoxipirid Sultoprid Raclоprid
Imidazoldione		Sertindol
Antipsihotice cu structură triciclică		Rimcazol Flumezapina Quetiapină fumarat Olanzapină Carpipramina
Antipsihotice biciclice		Ritanserina Setoperon Ziprasidona Risperidona

Tabel 4. Clasificarea neurolepticelor în raport cu structura chimică (16)

C.Clasificarea neurolepticelor (antipsihoticelor) în raport cu momentul apariţiei acestora, structura lor chimică şi mecanismele de acţiune

În raport cu momentul apariţiei lor, a mecanismului de acţiune şi a structurii chimice, medicamentele psihotrope, utilizate în tratamentul tulburărilor psihice reunite sub eticheta generică de psihoze, se pot clasifica în antipsihotice clasice şi antipsihotice de nouă generaţie sau atipice.

C.1. Antipsihotice clasice sau antagonişti dopaminergici

Aşa cum s-a mai menţionat, deschiderea acestui nou domeniu de tratament medicamentos pentru pacientul cu schizofrenie, s-a produs în cursul anilor '50 odată cu raportarea efectului antipsihotic al clorpromazinei de către Delay şi Deniker. În raport cu potenţa lor antipsihotică şi cu efectul clinic sedativ, neurolepticele clasice au fost, la rândul lor, împărţite în neuroleptice incisive (cu valenţă antipsihotică înaltă şi efect sedativ mai scăzut) şi neuroleptice sedative sau bazale (cu potenţă antipsihotică mai scăzută şi valenţă sedativă mai puternică). Pentru mult timp, schema terapeutică clasică de tratament farmacologic al schizofreniei a constat din combinarea a două tipuri de neuroleptice clasice, fiecare aparţinând uneia din cele două clase (13,16).

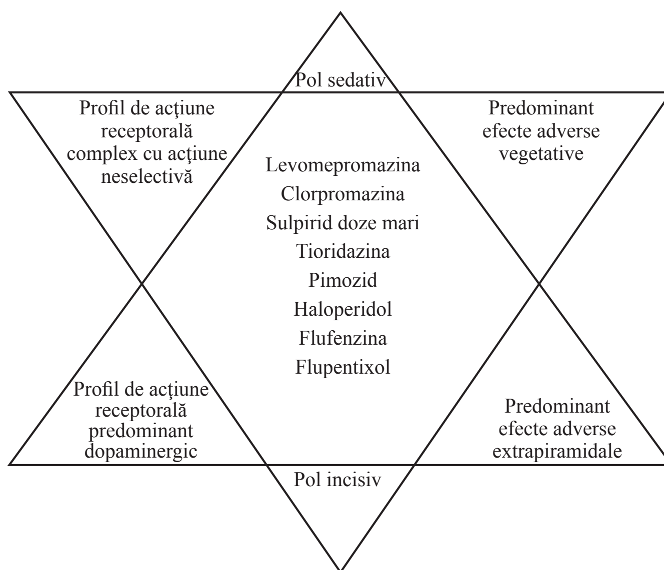


Figura 1. Clasificarea neurolepticelor clasice în raport cu modul lor de acţiune sedativ versus incisiv (readaptare după Deniker şi Ginestet, citaţi de Marinescu şi colaboratorii) (18).

O altă diferenţă majoră între cele două clase de neuroleptice clasice constă în profilul efectelor adverse pe care le determină mecanismele farmacodinamice diferite ale celor două. Astfel, neurolepticele incisive, datorită antagonismului dopaminergic şi neselectiv de la nivelul receptorilor postsinaptici, în special subtipul D2, produc mai frecvent sindrom extrapiramidal indus neuroleptic şi hiperprolactinemie cu amenoree secundară şi galactoree, iar la bărbaţi, ginecomastie, în timp ce neurolepticele sedative sau bazale produc mai frecvent reacţii adverse legate de efectele anticolinergice (de ex., uscăciunea gurii, constipaţie, vedere înceţoşată, retenţie urinară etc.), cele antiadrenergice (de ex., hipotensiunea ortostatică) precum şi sedare excesivă care, în cazul persoanelor active, poate constitui un impediment în reinserţia profesională. Dar aceste efecte adverse vor fi detaliate ulterior.

În cele ce urmează, vom trece în revistă câteva dintre neurolepticele clasice şi antipsihoticele de nouă generaţie care sunt mai frecvent utilizate în practica clinică din ţara noastră.

Haloperidolul

Reprezintă unul din cele mai răspândite şi mai prescrise neuroleptice clasice cu valenţă antipsihotică incisivă, cu o doză terapeutică zilnică cuprinsă între 5 mg şi până la maxim 100 de mg, în administrarea orală, în cazurile severe sau refractare la tratament, şi între 5 mg până la maxim 40 mg / zi dacă se administrează intramuscular. Haloperidolul se administrează, în mod obişnuit, în asociere cu un agent anticolinergic, precum trihexyphenidyl sau biperiden, cu scopul de a preveni sau a ameliora simptomele sindromului extrapiramidal indus de acesta (19).

Mecanismul de acţiune a haloperidolului este în principal cel de antagonism asupra receptorilor dopaminergici de la nivel central. Efectul antipsihotic al haloperidolului rezultă, în special, din antagonismul asupra receptorilor subtipul D2 de la nivel mezolimbic. Din nefericire, acest antagonism dopaminergic nu este unul selectiv, motiv pentru care pot rezulta o serie de efecte adverse, dependente de doză şi de susceptibilitatea pacientului. Astfel, antagonismul dopaminergic de la nivelul căilor nigrostriatale va duce la apariţia sindromului extrapiramidal, care se poate exprima sub forma distoniei acute (în primele zile de la instituirea tratamentului antipsihotic), akatisiei, sindromului Parkinsonian indus neuroleptic sau a diskineziei tardive (după mai mulţi ani de tratament cu neuroleptice). Blocajul dopaminergic de la nivelul cortexului prefrontal poate determina accentuarea simptomelor cognitive, dar şi a simptomelor negative de schizofrenie.

Antagonismul dopaminergic de la nivelul căilor tubero-infundibulare, ce leagă hipotalamusul de retrohipofiză, poate determina creşterea nivelului prolactinemiei cu instalarea sindromului de amenoree-galactoree la femei precum şi a ginecomastiei la bărbaţi (16, 19, 20).

Alte efecte adverse mai importante sunt reprezentate de cele cardiace din cauza prelungirii intervalului QT, cu posibilitatea apariţiei aritmiilor, uneori, având consecinţe fatale (21).

Există sub mai multe forme de administrare, la noi în ţară cele mai utilizate preparate fiind cele sub formă orală, de comprimate de 5 mg şi picături, în flacoane de 200 ml, unde 10 ml soluţie conţine 20 mg haloperidol, iar 10 picături conţine 1 mg de haloperidol, sub formă injectabilă intra-muscular ca fiole de 5 mg/1 ml şi forma depot de haloperidol decanoate 50 mg/1 ml, cu administrare la 2 săptămâni (19).

Contraindicaţiile sunt reprezentate de hipersensibilitatea la preparat, stările comatoase, prezenţa bolilor neurologice piramidale şi extrapiramidale, intoxicaţii acute severe, provocate de alcool sau supradoză de antidepresive, leziuni ale ganglionilor bazali, boala Parkinson, vârsta sub 10 ani. Contraindicaţiile relative sunt reprezentate de sarcină şi alăptare (19).

Referitor la siguranţa sa în sarcină, haloperidolul este încadrat în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). În situaţia alăptării, se recomandă fie întreruperea medicamentului, fie alimentaţia artificială, întrucât este posibil să se transmită prin intermediul laptelui matern (20).

Flupentixolul

Face parte din categoria neurolepticelor clasice incisive şi se găseşte sub formă de preparat depot ca fiole de 1 ml ce conţin 20 mg flupentixol. Calea de administrare este sub formă de injecţie intramusculară depot, 1-3 fiole la fiecare 2-4 săptămâni, în funcţie de tabloul clinic. Dintre reacţiile adverse, mai frecvente pot fi cele legate de efectele anticolinergice (uscăciunea gurii, constipaţie, tulburări de vedere, disurie etc.) şi antidrenergice (de exemplu, hipotensiunea ortostatică), dar cele mai importante rezultă din mecanismul de acţiune antidopaminergic şi sunt legate de apariţia sindromului extrapiramidal. Contraindicaţiile sunt reprezentate de intoxicaţiile acute cu deprimante centrale, stări de agitaţie marcată, alergie la flupentixol (19).

Nu este recomandată administrarea lui în timpul sarcinii şi nici în timpul alimentaţiei la sân a nou-născutului. În cazul în care administrarea sa este necesară, se trece la alimentarea artificială a sugarului (20).

Zuclopentixol

Este un neuroleptic clasic cu acţiune predominant incisivă, ce să găseşte sub toate formele de administrare. La noi, forma mai frecvent folosită este cea Depot, fiole de 1 ml conţinând zuclopentixol decanoat 200 mg, injecţie intramusculară profundă, cu ritm de administrare şi dozaj în medie de 1-2 fiole la 2-4 săptămâni, în raport cu evoluţia tabloului clinic. Fiind un neuroleptic preponderent incisiv, cele mai frecvente reacţii adverse sunt cele din spectrul sindromului extrapiramidal şi hiperprolactinemie cu amenoree secundară – galactoree la femei şi ginecomastie la bărbaţi. Contraindicaţiile sunt reprezentate de intoxicaţia acută cu alcool, barbiturice, opioide, boală Parkinson, glaucom, boli hepatice, cardiace sau renale grave, etc (19).

Nu este recomandată administrarea sa în timpul sarcinii şi este recomandată fie întreruperea sa în timpul alimentaţiei la sân fie trecerea la alimentaţie artificială a nou-născutului (20).

Levomepromazina şi clorpromazina

Sunt neuroleptice clasice bazale sau sedative, fiind indicate în tratamentul psihozelor acute sau cronice, în special pentru ameliorarea stărilor de agitaţiei psiho-motorie sau a anxietăţii secundare trăirilor delirant-halucinatorii din cadrul acestora. În ţara noastră, levomepromazina se găseşte disponibilă în forma de administrare orală, comprimate de 25 de mg, cu doză terapeutică zilnică cuprinsă între 25 până la maxim 400 mg, iniţial doze mici care, ulterior, se cresc treptat. Clorpromazina este disponibilă sub forma preparatului injectabil numit Plegomazin, soluţie injectabilă fiole de 5 mg/ml, cu o doză terapeutică zilnică cuprinsă între 25 până la maxim 1000 mg. Ambele neuroleptice sunt contraindicate la cei care prezintă hipersensibilitate la aceste medicamente, stări comatoase sau de depresie a sistemului nervos central, la cei cu glaucom cu unghi închis, retenţie urinară, mielodepresie, feocromocitom sau copii sub 12 ani. Dintre efectele adverse cele mai frecvente, sunt notate sedarea, somnolenţa, hipotensiunea ortostatică, uscăciunea gurii, constipaţia, retenţia urinară, pigmentarea tegumentelor, fotosensibilitate, leucopenia sau agranulacitoza, disfuncţia sexuală, iar uneori sindromul extrapiramidal, amenorea, galactorea, creşterea în greutate, icterul colestatic etc. (19, 20).

În cazul clorpromazinei, ea a fost încadrată în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Nu este recomandată administrarea în timpul alimentaţiei la sân, iar dacă este necesară administrarea ei în această perioadă, nou-născutul va fi trecut pe alimentaţie cu lapte praf (20).

C.2. Antipsihotice de nouă generaţie, atipice sau antagonişi micşti dopaminergici şi serotoninergici

Olanzapina

Doza terapeutică zilnică este cuprinsă între 5-20 mg. Există sub mai multe forme de administrare, orală (inclusiv forma orodispersabilă pentru pacienţii mai puţin aderenţi la tratament) şi injectabilă intramuscular, atât cu ritm de administrare obişnuit, cât şi forma depot (fiole de 150, 210, 300 şi 405 mg). Sub formă orală există comprimate de 5 şi 10 mg, iar orodispersabile de 15 şi 20 mg. Un avantaj extrem de important este acela că ea se găseşte sub formă injectabilă flacoane conţinând 10 mg pulbere pentru soluţie injectabilă ce se prepară cu apă distilată. Această formă poate fi administrată cu succes în regim de urgenţă, la pacienţi necooperanţi, cu stări de agitaţie psiho-motorie marcată (19).

Mai multe studii de prestigiu au evidenţiat eficacitatea semnificativ superioară a olanzapinei pe toate simptomele schizofreniei, inclusiv prin comparaţie cu alte antipsihotice de nouă generaţie. Astfel, într-un studiu a lui McCue şi colaboratorii, olanzapina (în cea mai mare măsură) a prezentat eficacitate în tratarea episodului acut de schizofrenie, alături de risperidonă şi halperidol, ce s-a dovedit semnificativ superioară comparativ cu cea a aripiprazolului, quetiapinei şi ziprasidonei (22). Mai mult, conform unui studiu extrem de riguros, realizat de Stroup, Lieberman şi colaboratorii (2006), inclusiv în tratamentul de lungă durată a schizofreniei cronice, olanzapina alături de risperidonă şi-a demonstrat, în mod net, superioritatea în privinţa eficacităţii clinice măsurate prin intervalul de timp scurs până la întreruperea tratamentului. Printre pacienţii care şi-au întrerupt tratamentul, motivând ineficacitatea acestuia, olanzapina s-a dovedit în mod semnificativ mai superioară decât quetiapina şi ziprasidona, în timp ce risperidona a fost superioară doar în comparaţie cu quetiapina (23).

Singura contraindicaţie absolută este cea legată de hipersensibilitatea la tratament. Dintre cele mai temute, dar inconstante, efecte adverse ale olanzapinei, pot fi citate creşterea în greutate şi apariţia sindromului metabolic, în special la persoanele predispuse (17, 24).

În privinţa sarcinii, FDA a încadrat olanzapina în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Nu se cunoaşte dacă olanzapina este secretată în laptele uman. Se recomandă fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentaţiei la sân, fie trecerea la alimentaţia artificială a sugarului. Dacă se decide continuarea tratamentului cu olanzapină în timpul alimentaţiei la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariţia efectelor adverse (20).

Risperidona

Avantajul risperidonei este acela că există în toate formele de administrare, fapt ce permite adaptarea modului de abordare terapeutică la contextul clinic din momentul respectiv, determinat de faza clinico-evolutivă a bolii. Doza clinică terapeutică este cuprinsă între 4 și 12 mg pe 24 de ore, în raport cu intensitatea simptomatologiei clinice. Formele de administrare disponibile în ţara noastră sunt fie preparate orale, comprimate sau soluţie orală, fie sub formă de injecţie cu acţiune prelungită, cu un ritm de administrare de 1 injecţie la două săptămâni, având dozaje pe flacon de 25 mg, 37,5 mg sau 50 mg. Preparatele injectabile menţionate au eficienţă clinică crescută, în special la pacienţii non aderenţi la tratamentul oral. Particularitatea mecanismului de acţiune constă în faptul că, dintre toate antipsihoticele atipice, risperidona are printre cele mai accentuate şi mai directe acţiuni de tip antagonism dopaminergic, în special asupra receptorilor dopaminergici subtipul D2. Din acest motiv, cele mai frecvente efecte adverse sunt cele legate de apariţia sindromului extrapiramidal şi a hiperprolactinemiei, dar în mod semnificativ mai puţin frecvent, prin comparaţie cu neurolepticele incisive clasice(19).

Vizavi de impactul asupra sarcinii, FDA a încadrat risperidona în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Se presupune că risperidona este secretată în laptele uman şi se recomandă fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentaţiei la sân, fie trecerea la alimentaţia artificială a sugarului. Dacă totuşi, se decide continuarea tratamentului cu risperidonă în timpul alimentaţiei la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariţia efectelor adverse (20).

Ziprasidona

Ziprasidona este disponibilă, în ţara noastră, sub două forme de administrare: orală, capsule de 20, 40, 60 şi 80 mg, cât şi forma injectabilă, având o concentraţie de 10 mg / 1 ml și 20 mg / 1 ml. Doza orală zilnică este cuprinsă între 40 și 120 mg / zi. Dintre efectele adverse mai frecvent întâlnite sunt somnolenţa, cefaleea (la administrarea intramusculară), greaţa, sindromul dispeptic, hipotensiunea ortostatică etc. Este contraindicată la cei cu hipersensibilitate la ziprasidonă, cu interval QT alungit, infarct miocardic recent, insuficienţă cardiacă decompensată, hipopotasemie şi hipomagneziemie, precum şi la cei cu aritmii severe (19).

Ziprasidona a fost încadrată în categoria de risc C pentru făt (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Foarte probabil, ziprasidona este secretată în laptele uman şi se recomandă fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentaţiei la

sân, fie trecerea la alimentaţia artificială a sugarului. În situaţia în care se decide continuarea tratamentului cu ziprasidonă în timpul alimentaţiei la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariţia efectelor adverse. (20)

Amisulpiridul

Este un antipsihotic atipic cu acţiune bimodală dependentă de doză. Astfel, la o doză zilnică de până la 400 mg, amisulpiridul acţionează predominent asupra auto-receptorilor D2 şi D3 presinaptici de la nivelul cortexului prefrontal, crescând nivelul dopaminei şi având, în consecinţă, un efect dinamizant, cu eficacitate semnificativă asupra simptomatologiei negative a schizofreniei. La o doză zilnică cuprinsă între 400 mg şi până la 1200 mg, mecanismul de acţiune predominant constă din antagonism dopaminergic asupra receptorilor D2 şi D3 postsinaptici de la nivel mezolimbic şi, prin urmare, cu eficacitate crescută asupra simptomelor pozitive din schizofrenie. Este disponibil sub formă de comprimate de 200 şi 400 mg cu administrare orală. Doza zilnică recomandată este cuprinsă între 400 mg până la maxim 1200 mg. Este contraindicat la cei care prezintă hipersensibilitate la medicament, tumori dependente de prolactină, feocromocitom, copiii înainte de pubertate, în timpul lactaţiei, la cei care iau levodopa. Ca urmare a mecanismului de acţiune, cele mai frecvente efecte adverse sunt legate de apariţia sindromului extrapiramidal şi a hiperprolactinemiei (15).

Cu toate că studiile pe animale nu au relevat vreun efect teratogenic, administrarea amisulpiridului nu este recomandată în timpul sarcinii. În situaţia mamelor ce alăptează la sân, presupusă fiind eliminarea acestuia prin laptele matern, este recomandată fie întreruperea administrării medicamentului, fie trecerea la alimentaţia artificială a nou-născutului (20).

Clozapina

Clozapina este unul din cele mai vechi antipsihotice atipice a cărei eficacitate clinică rămâne un etalon în ceea ce priveşte eficacitatea asupra simptomelor suicidare, dar şi pe cele negative cuprinse în cadrul tabloului clinic al schizofreniei.

Unul din mecanismele de acţiune, care ar putea explica eficacitatea clozapinei în mod suplimentar asupra funcţiilor cognitive, este acela asupra neurotransmisiei acetilcolinergice, fiind un agonist indirect, prin determinarea eliberării suplimentare de acetilcolină la nivel hipocampic, efectul agonist colinergic nicotinic reprezentând unul dintre mecanismele sale antipsihotice. Alt potenţial mecanism cu eficacitate antipsihotică, în schizofrenie, ar fi acela de stimulare a neurotransmisiei glutamatergice de la nivelul receptorilor de tip NMDA (12).

Dintre cele mai temute reacţii adverse se citează leucopenia, neutropenia, miocardita şi crizele convulsive, dar cele mai frecvente sunt cele reprezentate de somnolenţă excesivă cu senzaţie de vertij, sialoree, hipotensiune, cefalee, creştere în greutate etc. Este contraindicat la cei cu hipersensibilitate la medicament, miocardită, agranulocitoză, leucocite sub 3500, boli mieloproliferative, epilepsie refractară la tratament, glaucom cu unghi închis, obstrucţie gastro-intestinală, insuficienţe grave de organ şi pacienţi comatoşi (19).

La noi se găseşte sub formă de comprimate de 25 mg şi 100 mg, cu administrare orală. Doza terapeutică zilnică recomandată este cuprinsă între 100 mg până la maxim 900 mg în fazele severe de boală psihică (19).

Este singurul antipsihotic încadrat de FDA în categoria de risc B pentru sarcină (studii pe animale nu au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni), fiind astfel cel mai sigur din această clasă farmacologică în această situaţie din viaţa femeii. Fiind probabilă eliminarea lui prin laptele matern, se sugerează fie întreruperea medicamentului în perioada alimentaţiei la sân, fie alimentarea artificială a sugarului. Dacă continuă administrarea lui în timpul alimentaţiei la sân, se va monitoriza atent apariţia efectelor adverse la nou-născut (20).

Aripiprazol

În ţara noastră se găseşte sub formă de comprimate de 10 şi de 15 mg cu administrare orală. Doza zilnică terapeutică este cuprinsă între 10 până la maxim 30 mg. Este contraindicat la cei cu hipersensibilitate la medicament. Dintre cele mai frecvente efecte adverse sunt citate: cefalee, creştere în greutate, somnolenţă, sedare, akatisie, simptome extrapiramidale etc (19).

Legat de sarcină, FDA a încadrat aripiprazolul în categoria de risc C (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Se presupune că aripiprazolul este secretat în laptele uman, motiv pentru care se recomandă fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentaţiei la sân, fie trecerea la alimentaţia artificială a sugarului. Dacă se decide continuarea tratamentului cu aripiprazol în timpul alimentaţiei la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariţia efectelor adverse (20).

Quetiapina

Există sub formă de preparate orale, comprimate de 100, 200 şi 300 mg, unele cu eliberare prelungită. Doza zilnică recomandată este cuprinsă între 400 mg până la 800 mg. Contraindicaţiile sunt reprezentate

de hipersensibilitatea la medicament, prezenţa aritmiilor cardiace, hipopotasemie şi hipomagneziemie, alungire de interval QT congenital. Dintre efectele adverse mai frecvent întâlnite se pot nota somnolenţă, xerostomie, vertij, hipotensiune ortostatică, constipaţie, creştere în greutate etc (19).

Quetiapina a fost încadrată în categoria de risc C vizavi de sarcină (unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse; nu există studii controlate la oameni). Este foarte posibil ca şi quetiapina să fie secretată în laptele uman, fiind recomandată fie discontinuarea tratamentului pe timpul alimentaţiei la sân, fie trecerea la alimentaţia artificială a sugarului. Dacă se preferă continuarea tratamentului cu quetiapină în timpul alimentaţiei la sân, sugarul va fi atent monitorizat pentru apariţia efectelor adverse (20).

Sertindol

Este disponibil sub formă de comprimate orale de 4, 12, 16 şi 20 mg. Necesită efectuarea examenului ECG înainte de iniţierea tratamentului. Doza terapeutică zilnică este cuprinsă între 4 până la maxim 20 mg. Contraindicaţiile sunt reprezentate de hipersensibilitate la medicament, hipopotasemie, hipomagneziemie, antecedente de afecţiuni cardiovasculare severe clinic, insuficienţă cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, aritmie sau bradicardie (<50 bătăi pe minut), afecţiuni cu interval QT prelungit, asocierea cu medicamente care prelungesc intervalul QT. Dintre efectele adverse mai frecvent întâlnite se menţionează rinită/congestie nazală, tulburări de ejaculare (reducerea volumului ejaculat), ameţeli, gură uscată, hipotensiune arterială posturală, creştere ponderală, edeme periferice, dispnee, parestezii și prelungirea intervalului QT (19).

Unele studii pe animale au demonstrat efecte adverse ale stertindolului asupra fătului, dar nu există studii controlate la oameni. Din cauza posibilei eliminări în secreţia lactată, se recomandă fie întreruperea sertindolului în timpul alimentării naturale a nou-născutului, fie trecerea la alimentaţia artificială. În situaţia în care se administrează totuşi sertindol la mamele care alimentează la sân, nou-născutul va fi atent monitorizat pentru apariţia efectelor adverse (20).

D. Efecte adverse ale neurolepticelor clasice şi ale antipsihoticelor de nouă generaţie

În situaţia neurolepticelor clasice, profilul efectelor adverse este, în oarecare măsură, corelat cu modul în care acţionează acestea la nivelul neurotransmisiei cerebrale. Astfel, neurolepticele incisive, cu potenţă înaltă,

prezentând un mecanism de acţiune preponderent constând din antagonism dopaminergic la nivelul receptorilor post-sinaptici D2, vor prezenta efecte adverse din cauza neselectivităţii în acţiunea acestora, în anumite zone cerebrale implicate în anumite circuite neuronale. Astfel, antagonismul dopaminergic de la nivelul căilor nigrostriatale va determina efecte adverse mai frecvente legate de apariţia sindromului extrapiramidal, ce se poate exprima clinic, prin una din următoarele entităţi sindromatice: distonie acută, akatizie, sindrom Parkinsonian indus neuroleptic, sindromul Pisa, sindromul buzei de iepure sau diskinezie tardivă. Pentru prevenirea apariţiei sau tratarea sindromului extrapiramidal se poate recurge la administrarea de anticolinergice: trihexyphenidyl, în doză de 2-14 mg/zi, sau biperiden, între 2 și 12 mg/zi. Într-o oarecare măsură, pot fi eficiente şi benzodiazepinele (lorazepam sau clonazepam), beta blocantele (propranolul), antiviralele (amantadina) etc. (13, 19). Aceleaşi neuroleptice incisive, prin antagonizarea neurotransmisiei dopaminergice de la nivelul căilor tubero-infundibulare, pot determina apariţia hiperprolactinemiei cu amenoree secundară şi galactoree la femei şi ginecomastie la bărbaţi. În doze mari, pot produce sedare. Prin blocarea receptorilor dopaminergici de la nivelul căilor mezo-corticale şi de la nivelul cortexului prefrontal va accentua, în mod particular, exprimarea clinică a simptomatologiei negative (13, 16, 19).

În mod diferit faţă de cele incisive, neurolepticele sedative, cu potenţă joasă, vor determina mai frecvent următoarele tipuri de efecte adverse: prin blocarea receptorilor anticolinergici de tip muscarinic M1, din periferie, pot determina uscăciunea gurii, constipaţie, tulburări de acomodare vizuală şi midriază, dificultăţi de micţiune cu retenţie urinară, iar interferarea cu neurotransmisia acetilcolinergică centrală de tip nicotinic poate determina accentuarea disfuncţiilor cognitive; prin blocarea receptorilor histaminergici centrali de tip H1 vor rezulta sedarea (care în situaţia persoanelor active constituie un efect advers), iar antagonismul histaminergic de la nivelul receptorilor hipotalamici poate duce la creşterea în greutate, consecutivă creşterii apetitului alimentar; efectul antiadrenergic ca urmare a blocării receptorilor α1, de la nivelul vaselor de sânge, va determina instalarea hipotensiunii ortostatice (13, 16, 19).

În doze mari de peste 800 mg/zi, tioridazina poate determina pigmentarea ireversibilă a retinei, ce poate evolua spre cecitate definitivă. Într-un mod relativ mai benign şi administrarea de clorpromazină se poate asocia cu pigmentarea retinei. Tot neurolepticele cu potenţă joasă, în special clorpromazina, mai pot determina apariţia dermatitei alergice şi a fotosensibilităţii epidermei (19).

Deşi, aşa cum s-a mai menţionat, antipsihoticele atipice sau de nouă generaţie determină o frecvenţă mai redusă a sindromului extrapiramidal comparativ cu neurolepticele incisive clasice, suntem încă departe de momentul în care să putem afirma că şi profilul efectelor adverse este unul la fel de favorabil, acesta fiind mai degrabă diferit în raport cu cele două generaţii de psihotrope. Mai mult, este posibil ca unele efecte adverse distale ale antipsihoticelor atipice, să se developeze în timp, având perioada relativ scurtă de la acceptarea oficială şi iniţierea lor în tratamentul psihofarmacologic al schizofreniei. Astfel, în conformitate cu Asociaţia Americană de Diabet, Asociaţia Psihiatrică Americană şi Asociaţia Americană a Endocrinologilor Clinicieni (2004), este recomandat ca, atunci când se iniţiază un tratament cu antipsihotice din a doua generaţie, să fie evaluate şi monitorizate iniţial şi la anumite intervale de timp, următoarele aspecte clinice şi parametrii antropometrici şi biologici (25, 26):

Parametrii clinici, biologici şi antropometrici	**Evaluare iniţială**	**La 4 săptămâni**	**La 8 săptămâni**	**La 12 săptămâni**	**Trimestrial**	**Anual**	**La fiecare 5 ani**
Istoric personal sau familial pozitiv	Da					Da	
Circumferinţa taliei	Da			Da		Da	
Glicemia à jeun	Da			Da		Da	
Profilul lipidic à jeun	Da			Da			Da
Tensiunea arterială	Da			Da		Da	
Greutate (indice de masă corporală)	Da	Da	Da	Da	Da		

Tabel 5. Protocolul de monitorizare sugerat de către Asociaţia Americană de Diabet, Asociaţia Psihiatrică Americană şi Asociaţia Americană a Endocrinologilor Clinicieni pentru pacienţii trataţi cu antipsihotice de generaţia a doua (25)

În continuare, vom reda schematic o sinteză a profilului celor mai frecvente efecte adverse ale antipsihoticelor atipice şi clasice, tabel readaptat, conform cu Lehman şi colaboratorii, citaţi de Stroup şi colaboratorii, precum şi după Bazire (2005) (13, 27).

Antipsihotic	Creştere ponderală	Dislipidemie	Disfuncţii glicemie	Alungirea interval QTc	Sindrom extrapiramidal	Efecte anticolinergice	Hipotensiune	Sedare
Clorpromazina	↑↑↑	↑?	↑?	↑?	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Tioridazina	↑	↑?	↑?	↑↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Perfenazina	↑?	↑?	↑?	0	↑↑	0	↑	↑
Haloperidol	↑	0	0	0	↑↑↑	0	0	↑↑
Clozapina	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	0	0	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Risperidona	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑	0	↑	↑
Olanzapina	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	0	↑	↑	↑	↑↑↑
Quetiapina	↑↑	↑↑	↑↑	0	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Ziprasidona	0	0	0	↑	↑	0	0	0
Aripiprazol	0	0	0	0	↑	0	0	↑

Legendă tabel
4: 0 = niciun risc sau rareori cauzează efectul advers la doze terapeutice;
↑ = uşor sau ocazional cauzează efect advers la doze terapeutice;
↑↑ = uneori cauzează efect advers la doze terapeutice;
↑↑↑ = frecvent cauzează efect advers la doze terapeutice;
? = datele sunt prea limitate pentru a evalua în mod confident apariţia efectului advers.

Tabel 6. Efectele adverse selectate ale celor mai frecvent prescrise antipsihotice (13, 27)

Conform autorilor citaţi mai sus, anumite efecte adverse necuprinse în tabelul mai sus, dar considerate importante, se cer a fi menţionate. Astfel, în cazul clozapinei mai trebuie subliniat că există un risc crescut de apariţie a agranulocitozei, convulsiilor şi a miocarditei. Există rezultate neconcordante cu referire la determinarea apariţiei dislipidemiei şi a anomaliilor glicemiei în ce priveşte risperidona şi quetiapina. Quetiapina trebuie monitorizată în privinţa riscului de a produce sau precipita

apariţia cataractei. Aripiprazolul poate cauza greaţă şi cefalee. Nu există o perioadă suficientă de timp pentru a putea trage concluzii cu privire la efectele adverse pe termen lung în cazul aripiprazolului şi a ziprasidonei.

O situaţie clinică ce reprezintă importanţă deosebită prin riscul vital pe care îl antrenează şi care, prin urmare, necesită o abordare distinctă, este cea reprezentată de apariţia sindromului neuroleptic malign, ce pare mai frecvent în cursul administrării neurolepticelor clasice. Acesta se exprimă clinic prin rigiditate cu marcată hipertonie musculară până, uneori, la opistotonus, hiperpirexie, stare confuzională, agitaţie psiho-motorie şi o marcată alterare a funcţiilor vitale. Apariţia acestuia impune oprirea imediată a administrării de antipsihotic şi asigurarea terapiei de susţinere a funcţiilor vitale în secţia de terapie intensivă. Din cauza rabdomiolizei marcate şi a hipertermiei aceşti pacienţi pot dezvolta insuficienţă renală acută, ce poate impune dializarea pacientului (13).

E. Profilul receptoral al mecanismului de acţiune pentru medicamentele antipsihotice

Prin comparaţie cu neurolepticele clasice, antipsihoticele de nouă generaţie au un profil receptoral al mecanismului de acţiune destul de diferit, comun, pentru toate, fiind doar acţiunea suplimentară, comparativ cu neurolepticele clasice, pe neurotransmisia serotoninergică, prin antagonismul exercitat asupra receptorilor 5HT2A şi blocarea doar parţială a receptorilor D2 dopaminerigici şi uneori antagonismul asupra acestor receptori ţintă în tratamentul simptomelor pozitive realizându-se şi într-un mod indirect prin intermediul serotoninei. Din aceste două particularităţi farmacodinamice rezultă, aşa cum s-a mai menţionat, eficacitatea în plus, faţă de clasice, asupra simptomelor negative şi frecvenţa semnificativ mai redusă a apariţiei sindromului extrapiramidal şi a celui neuroleptic malign, cu alte cuvinte, un profil de siguranţă mai bun (10).

Din altă perspectivă, această diferenţiere cu diversitatea mare a profilului receptoral asociat mecanismului de acţiune a antipsihoticelor de nouă generaţie, permite o mai bună adaptare şi individualizare a tratamentului antipsihotic, în raport cu particularităţile tabloul clinic, cu existenţa comorbidităţilor somatice, prezenţa riscului suicidar etc.

Vom prezenta în tabelul următor, readaptat, conform cu Siloh, Nutt şi Weizman (2000), citaţi de Bazire, modul de acţiune a antipsihoticelor clasice şi de nouă generaţie în raport cu diverşii receptori de la nivelul sistemului nervos central: (27)

Antipsihotic	Profilul blocadei receptorale										Raportul de afinitate $5HT_{2A}:D_2$
	D_1	D_2	D_3	D_4	$5HT_{1A}$	$5HT_{2A}$	M_1	α - 1	α - 2	H1	
Clorpromazina	↑↑	↑	↑↑	↑		↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑	10:1
Levomepromazina	↑↑	↑↑	↑↑↑	?		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	FS	↑↑↑	5:1
Tioridazina	↑↑	↑	↑↑	↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	5:1
Haloperidol	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑↑	↑	↑↑	FS	↑	1:25
Zuclopentixol	↑↑	↑↑↑	↑	NC		↑↑↑	↑↑	↑↑	NC	↑↑	1:3
Amisulpirid	FS	↑↑↑	↑↑↑	FS		FS	FS	FS	FS	FS	
Clozapina	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	20-30:1
Olanzapina	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑↑	50:1
Quetiapina	NC	↑↑	↑	NC	↑↑	↑↑	NFS	↑↑	NC	↑↑↑	1:1
Risperidona	↑	↑↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	FS	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	8-11:1
Sertindol	↑	↑↑↑	↑	↑		↑↑↑	FS	↑↑↑	FS	↑	100:1
Ziprasidona	NC	↑	↑	NC		↑↑	FS	↑	FS	NC	3:1
Aripiprazol	NC	AgP	NC	NC	AgP	Antag	FS	FS	FS	NC	

Legendă tabel

FS = afinitate foarte scăzută;
↑ = afinitate scăzută;
↑↑ = afinitate moderată;
↑↑↑ = afinitate crescută;
NC = nu se cunoaşte;
!? = afinitate posibilă;
AgP = Agonist parţial;
Antag = antagonist.

Tabel 7. Profilul receptoral al mecanismului de acţiune al antipsihoticelor

II. Medicaţia adjuvantă a simptomelor asociate sau a complicaţiilor psihiatrice asociate schizofreniei

A. Antidepresivele

Din perspectiva relaţiei temporale, trebuie menţionat încă de la bun început faptul că prezenţa simptomatologiei depresive la pacienţii cu schizofrenie poate urma mai multe direcţii clinico-evolutive. Astfel, simptomele depresive pot să se manifeste în mod tranzitoriu şi auxiliar în cadrul episodului acut de schizofrenie, ce constituie un factor de predicţie al unui posibil prognostic pozitiv al acestor pacienţi comparativ cu cei la care întâlnim tocire respectiv aplatizare afectivă. Pe de altă parte, există situaţia clinică în care simptomele depresive şi cele schizofrene se află într-un relativ raport de echilibru, în ceea ce priveşte numărul, severitatea şi durata lor, şi care, în conformitate cu manualul diagnostic ICD-10, sunt reunite în categoria

diagnostică a tulburării schizoafective, mai exact subtipul depresiv. Intensitatea simptomelor depresive trebuie să fie moderată sau severă. De asemenea, momentul manifestării simptomelor depresive se poate localiza în evoluţia schizofreniei, după remisiunea simptomatologiei floride sau acute şi această situaţie clinică este conţinută, conform ICD-10, în categoria diagnostică a depresiei post-schizofrenică. În această situaţie clinică, criteriile generale ale schizofreniei cuprinse la G1.1 trebuie să fi fost îndeplinite în ultimele 12 luni, dar nu şi în prezent, şi trebuie să existe în tabloul clinic prezent cel puţin unul din simptomele cuprinse la G1.2 literele e, f, g sau h (28).

Mai întâi de toate, trebuie să subliniem că dintre toate antipsihoticele, fie ele clasice sau atipice, clozapina s-a dovedit, conform unei riguroase recenzii Cochrane a studiilor existente, realizată de Furtado şi colaboratorii, a avea cea mai mare eficacitate clinică asupra simptomatologiei depresive asociate schizofreniei (29).

Având în vedere profilul de siguranţă mai bun în cazul antidepresivelor de generaţie nouă comparativ cu cele clasice, triciclice şi tetraciclice, este de preferat utilizarea celor dintâi cu unele specificaţii. Se va evita asocierea clozapinei cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, în special cu fluvoxamina, fluoxetina şi sertralina, întrucât acestea pot creşte nivelele plasmatice ale clozapinei şi astfel toxicitatea sa. De asemenea, administrarea concomitentă de bupropion, pe de-o parte, creşte potenţialul proconvulsivant al clozapinei, iar pe de alta, poate determina amplificarea simptomatologiei psihotice prin efectul agonist dopaminergic (13).

În concluzie, având în vedere paleta vastă de antidepresive disponibilă la ora actuală, nu trebuie evitată folosirea acestora atunci când se identifică simptome depresive la pacienţii schizofreni, acest lucru contribuind la ameliorarea calităţii vieţii acestor pacienţi, deşi eficacitatea lor asupra simptomelor negative ale schizofreniei rămâne îndoielnică. Mai mult, este imperios necesar a sublinia necesitatea evaluării riscului suicidar al acestor pacienţi, în mod individual şi indiferent de faza bolii, de cele mai multe ori, acesta fiind în relaţie cu prezenţa simptomelor depresive în tabloul clinic. Până la 30% dintre schizofreni au cel puţin o tentativă suicidară, iar riscul de suicid pe durata întregii vieţi la pacienţii cu schizofrenie este aproximativ 10% (30, 31).

B. Medicaţia anxiolitică, sedativă şi hipnotică

Pe perioade de timp delimitate şi în anumite circumstanţe, utilizarea benzodiazepinelor poate fi pe deplin justificată. Astfel, în faza acută a bolii, când este prezentă agitaţia psiho-motorie, pot

fi administrate benzodiazepine cu potenţă sedativă înaltă, precum lorazepam sau clonazepam, calea de administrare injectabilă fiind de preferat. Trebuie avut în vedere faptul că benzodiazepinele potenţează efectul sedativ al antipsihoticelor şi trebuie evitată posibilitatea sedării excesive. Pe de altă parte, aşa cum s-a mai subliniat, administrarea concomitentă de benzodiazepine, pe lângă faptul că ameliorează excitaţia comportamentală a celor în faza acută de boală, potenţează şi efectul anxiolitic al antipsihoticelor şi, în plus, previn sau ameliorează prezenţa simptomelor de tip extrapiramidal (13, 32).

În situaţia în care pacientul prezintă tulburări de somn, se pot administra şi hipnotice de generaţie nouă, precum zolpidem sau zopiclonă. Ca şi în cazul benzodiazepinelor, trebuie evitată administrarea pe termen lung a acestor psihotrope, din cauza riscului lor crescut de a crea dependenţă psihologică şi fizică (în cazul benzodiazepinelor).

C. Stabilizatorii dispoziţiei afective

Dintre stabilizatoarele afective clasice, litiul nu şi-a dovedit a avea vreun beneficiu clinic, atunci când este administrat la pacienţii cu schizofrenie, efectul său antipsihotic nefiind dovedit de cele mai multe studii (13).

Cu toate acestea, anticonvulsivantele precum carbamazepina, valproatul şi divalproatul de sodiu, ar putea îmbunătăţii starea clinică a pacienţilor cu schizofrenie care au modificări electroencefalografice. În plus, ambele anticonvulsivante în asociere cu antipsihoticele ameliorează mai eficient agresivitatea şi stările de agitaţie pe care le pot manifesta în anumite perioade, aceşti pacienţi. Ele pot îmbunătăţi mai degrabă simptomele psihopatologice globale decât pe cele mai specifice ale schizofreniei (13).

CADRUL DE DESFĂŞURARE A TRATAMENTULUI LA PACIENŢII CU SCHIZOFRENIE

Schizofrenia este, de regulă, o boală având, în mod natural, o evoluţie de lungă durată, care, în majoritatea cazurilor, prezintă un model clinico-evolutiv de tip episodic marcat de episoade acute de boală intercalate de perioade de remisiune totală, sau, cel mai adesea, parţială. În consecinţă, în majoritatea timpului, tratamentul schizofreniei se desfăşoară în regim ambulatoriu. Mai mult, pentru o mai bună ameliorare clinică, dar mai ales funcţională, trebuie făcute toate eforturile pentru a menţine pacientul schizofren cât mai mult în cadrul comunităţii şi de a evita pe cât posibil perioadele lungi de spitalizare. În psihiatria modernă a noului mileniu, pacientul cu afecţiuni psihiatrice severe este cuprins în cadrul programelor

de psihiatrie comunitară, fiind supus unei complexe şi minuţioase monitorizări din partea unor echipe terapeutice multidisciplinare şi beneficiind de o paletă foarte bogată de intervenţii psihosociale alături de tratamentul psihofarmacologic. Din capul locului, trebuie subliniat faptul că internarea pentru perioade lungi de timp în spitale de psihiatrie cu regim de cronici, împreună cu substimularea din cauza neimplicării în vreo formă de terapie ocupaţională sau de orice metodă de intervenţie psihologică, nu numai că nu va avea consecinţe benefice, dar chiar va contribui la accentuarea simptomatologiei negative a pacienţilor schizofreni (13, 32).

Totuşi, sunt situaţii în care, pentru o perioadă variabilă de timp, este necesar ca tratamentul pacienţilor cu schizofrenie să se desfăşoare în regim de spital, uneori recurgându-se chiar la procedura internării nevoluntare. Astfel, este de preferat ca, la debutul bolii, când avem de-a face cu un prim episod de psihoză, din considerente legate de acurateţea diagnostică, dar şi pentru efectuarea unui minuţios diagnostic diferenţial, ce va avea în vedere marea diversitate de situaţii clinice în care putem întâlni simptome psihotice, pacientul să fie internat într-o unitate spitalicească cu posibilităţi de efectuare a unor analize complexe şi de investigaţii neuroimagistice. Alte contexte, care pot impune internarea în spital, sunt reprezentate de perioadele de exacerbare a simptomatologiei pozitive din cadrul episoadelor acute de schizofrenie, când, din cauza simptomelor halucinator-delirante şi a comportamentelor motivate de aceste trăiri patologice, pacientul fie poate pune în pericol integritatea fizică a celorlalţi membri ai familiei sale, fie se poate pune în pericol pe sine. Acest din urmă risc este, în mod evident, mai mare în perioadele în care pacientul poate dezvolta şi ideaţie suicidară asociată, ea putând fi manifestă atât în episoadele acute de boală, cât şi în perioada post-psihotică. Pe de altă parte, trebuie avute în vedere şi perioadele în care pot surveni accentuări fie a simptomelor negative, fie a celor cognitive, simptome cu potenţial dizabilitant mult mai mare comparativ cu simptomele pozitive şi care fac pacientul dependent de un îngrijitor sau asistenţă medicală permanentă. În aceste situaţii, din cauza comportamentelor dezadaptate pe care le prezintă pacientul, este necesară internarea acestuia într-o unitate spitalicească (32).

FAZELE TRATAMENTULUI ÎN SCHIZOFRENIE

În altă ordine de idei, tratamentul psihofarmacologic al schizofreniei trebuie adaptat şi în raport cu faza clinico-evolutivă a bolii. Astfel, putem împărţi tratamentul schizofreniei în tratamentul fazei acute sau episodului acut de schizofrenie, tratamentul din faza de stabilizare a bolii

şi tratamentul fazei stabile sau de întreţinere a acestei afecţiuni psihiatrice. Conform ghidului terapeutic american, principalele obiective, raportate la cele trei faze de tratament, sunt reprezentate de ameliorarea sau chiar înlăturarea simptomelor acute de boală, maximizarea calităţii vieţii şi a funcţionării adaptative şi, în cele din urmă, facilitarea vindecării / însănătoşirii / recuperării prin asistarea pacienţilor în dorinţa lor de a îndeplini propriile obiective de viaţă legate de muncă, autogospodărire şi menţinerea relaţiilor interpersonale (32).

A. Tratamentul fazei acute

Tratamentul fazei acute se suprapune cu durata episodului acut de schizofrenie şi, ca atare, trebuie stabilite anumite obiective terapeutice specifice şi prioritare pentru această fază de boală. În primul rând, trebuie avute în vedere simptomele pozitive ale bolii, precum delirul, halucinaţiile, dezorganizarea ideo-verbală şi comportamentală, ce pot, fie să genereze comportamente marcate de agresivitate crescută vizavi de celelalte persoane, fie se pot asocia cu un grad variabil de risc suicidar, în ambele situaţii existând un pericol real referitor la integritatea fizică a bolnavului şi a celor din jurul lui. De asemenea, de aceeaşi importanţă pot fi simptomele negative prin modul lor extrem de manifestare clinică cu negativism comportamental ce, uneori, poate evolua chiar către stupor catatoniform cu refuz alimentar şi de aport hidric ce, prin dezechilibrele hidroelectrolitice şi metabolice pe care le antrenează, pot pune în pericol viaţa pacientului în perioada imediată. Tot în această fază terapeutică, trebuie identificaţi posibilii factori contribuitori la declanşarea şi/sau întreţinerea primului episod de schizofrenie sau a recăderilor apărute în cursul evoluţiei acestei boli psihice. De cele mai multe ori, aceşti factori sunt reprezentaţi de non aderenţa la tratamentul de întreţinere din schizofrenie dar pot fi şi unele situaţii generatoare de stres psihosocial: conflictele interpersonale din cadrul relaţiilor intrafamiliale sau diverse condiţii clinice somatice asociate cu un disconfort subiectiv semnificativ. Din acest ultim motiv, este absolut necesară o evaluare clinică şi paraclinică minuţioasă a stării de sănătate somatică a pacientului schizofren. În plus, în această fază de tratament trebuie avut în vedere că, de regulă, se utilizează dozele terapeutice cele mai ridicate din medicaţia psihotropă, în general, şi cea antipsihotică, în special. Bineînţeles, trebuie avut în vedere faptul că unele recăderi pot fi rezultatul efectiv şi direct asociat evoluţiei naturale a bolii, fără a fi precipitat de niciun eveniment identificabil în proximitatea debutului schizofreniei sau a apariţiei recăderilor (32).

Conform ghidului APA referitor la evaluarea stării somatice a pacientului cu schizofrenie, în faza acută de tratament, fie că e la debut, fie că are mai multe episoade în antecedente, trebuie să cuprindă mai multe etape obligatorii. În primul rând, trebuie avute în vedere examinările sau evaluările necesare pentru monitorizarea stării de sănătate fizică şi pentru depistarea unor eventuale boli fizice concomitente. Astfel, vor fi urmărite atât iniţial, cât şi ulterior, pe parcursul evoluţiei bolii, următorii parametri: semnele vitale (puls, tensiune arterială şi temperatură corporală), greutatea corporală, înălţimea pe baza cărora se va calcula indicele de masă corporală, hemoleucograma, analize de sânge (electroliţi, probe renale, hepatice şi teste funcţionale tiroidiene), prezenţa bolilor infecţioase (sifilis, virusul hepatitei C şi HIV) dacă acest lucru este indicat în urma examinării clinice, test de sarcină, examene toxicologice (toxicologia medicamentoasă şi metalele grele) dacă este indicată pe baza examinării clinice şi EEG şi imagistică cerebrală (Computer Tomografie sau Rezonanţă Magnetică Nucleară, cu preferinţă pentru cea din urmă) dacă este indicată pe baza examinării clinice. Trebuie atent evaluat dacă nu cumva pacientul prezintă şi un consum de alcool asociat psihozei, cauză destul de frecventă pentru recăderile ulterioare. Se va avea în vedere şi va fi monitorizat şi consumul de droguri ilicite. În al doilea rând, trebuie urmăriţi parametrii sugestivi pentru prezenţa efectelor adverse ale medicaţie. În acest sens, se va avea în vedere posibilitatea de apariţie a diabetului, a hiperlipidemiei, alungirea intervalului QTc, apariţia hiperprolactinemiei, a sindromului extrapiramidal şi a cataractei (32).

De regulă, în schema terapeutică, concepută pentru tratamentul fazei acute din schizofrenie, sunt cuprinse mai multe clase de medicamente psihotrope, între care antipsihoticele joacă rolul principal. Conform cu ghidul de tratament al Asociaţiei Psihiatrice Americane, doza minimă de antipsihotic care ar trebui prescrisă unui pacient, în faza acută de tratament, ar trebui stabilită în mod individual, la nivelul minim la care, pe de-o parte, antipsihoticul îşi demonstrează eficacitatea, iar pe de altă parte, la care tolerabilitatea pacientului este acceptabilă, deoarece acest aspect s-a demonstrat că este cel mai important în obţinerea aderenţei acestuia la tratament. În mod aşteptat, de regulă se iniţiază tratament injectabil intramuscular până la obţinerea aderenţei din partea pacientului sau, alternativ, se pot administra preparate antipsihotice de tip orodispersabil. Un alt criteriu important în selecţia antipsihoticului, la pacienţii cu un istoric psihiatric mai îndelungat de schizofrenie, îl reprezintă respondenţa terapeutică anterioară la antipsihotice, preferabil fiind administrarea

preparatului care s-a dovedit că a fost cu cea mai bună eficacitate clinică. Pe de altă parte, schema de tratament în faza acută este una flexibilă care se raportează în mod direct la necesităţile clinice actuale şi individuale ale pacientului, astfel putând fi asociate sedative-anxiolitice, antidepresive, stabilizatori ai dispoziţiei afective etc (32).

Nu trebuie neglijate măsurile de intervenţie psihosocială, începând cu tehnicile de psihoeducaţie care se adresează pacientului, cu scopul de a creşte gradul de conştientizare vizavi de boala psihică, dar şi alte tehnici de intervenţie psihosocială mai bine structurate şi standardizate, în relaţie cu cerinţele emoţionale şi de dobândire a unui cât mai mare grad de funcţionare globală a acestuia. La fel de importantă este implicarea familiei pacientului în procesul terapeutic, începând de la simpla consiliere de specialitate a acestora şi până la antrenarea activă în diversele forme de intervenţie psihosocială (11, 32).

În situaţia pacienţilor care prezintă o rezistenţă terapeutică la medicaţia antipsihotică, la care starea de sănătate somatică este sever alterată din cauza dezechilibrelor hidroelectrolitice sau metabolice secundare negativismului comportamental sau a catatoniei cu refuzul aportului hidric şi/sau alimentar, trebuie avută în vedere alternativa terapiei electroconvulsivante. Aceasta se va administra după o riguroasă trecere în revistă a posibilelor contraindicaţii, ce pot apărea în mod individual la acest tip de pacienţi (32).

B. Tratamentul din faza de stabilizare şi a celei de întreţinere

În această fază de tratament, obiectivele terapeutice principale sunt reprezentate de menţinerea unei bune calităţi a remisiunii simptomatologiei din faza acută, prevenirea unor eventuale recăderi şi, în consecinţă, a respitalizărilor, prin menţinerea unor doze de întreţinere a antipsihoticului, ameliorarea calităţii vieţii pacientului, asigurarea unor intervenţii de tip psihosocial care, în această fază, capătă o importanţă deosebită, precum şi intervenţii de tip psihiatrie comunitară cu asistarea pacientului, în demersul său de a se reabilita din punct de vedere socio-profesional şi familial (13).

O problemă delicată, specifică acestei faze este aceea de a stabili doza de întreţinere a medicaţiei antipsihotice, convenţia fiind, în cazul antipsihoticelor clasice, că această doză trebuie asociată cu pragul de apariţie a sindromului extrapiramidal. Este extrem de important a se monitoriza pacientul, la intervale regulate de timp, pentru a evalua amploarea efectelor adverse, deoarece el pot să constituie o importantă

sursă de non aderenţă la tratament. Mai mult, în situaţia antidepresivelor de nouă generaţie trebuie să acordăm aceeaşi atenţie asupra problemei îngrăşării pacientului, uneori până la obezitate, a dislipidemiei sau a apariţiei diabetului, dar şi asupra modificărilor cardiace ce pot fi obiectivate prin efectuarea periodică a ECG. De asemenea, sunt importante şi modificările tabloului sangvin (în special la cei care sunt trataţi cu clozapină) sau afectarea funcţiei hepatice (de ex., modificarea transaminazelor). Astfel, balanţa risc – beneficiu trebuie să fie minuţios evaluată, întotdeauna în favoarea pacientului (32).

A doua mare provocare, pe care o confruntă practicienii psihiatri în managementul acestor cazuri, este aceea de a stabili durata tratamentului de întreţinere. Dacă, în situaţia primului episod de schizofrenie, durata tratamentului de întreţinere este un subiect de intense dezbateri şi discuţii în cadrul comunităţii ştiinţifice, ghidul Asociaţiei Americane de Psihiatrie recomandă ca pacienţii care au avut multiple episoade anterioare de schizofrenie sau la cei care au avut 2 episoade de schizofrenie în ultimii 5 ani, durata tratamentului de întreţinere să fie nelimitată pentru tot restul vieţii (32).

Studii riguroase au arătat că în situaţia celor care au întrerupt tratamentul de întreţinere după un an de zile au recăzut aproximativ 2/3 din pacienţi în perioada următoare, în timp ce doar 1/3 din cei care au continuat tratamentul au prezentat recăderi. De asemenea, Robinson şi colaboratorii au arătat că întreruperea tratamentului de întreţinere a crescut de 5 ori riscul de apariţie al recăderilor într-un lot de pacienţi având tulburare schizo-afectivă sau schizofrenie într-un studiu de urmărire desfăşurat pe mai mulţi ani. Conceptul de tratament intermitent cu antipsihotice a apărut ca o alternativă pentru acei pacienţi care nu doresc să accepte ideea tratamentului antipsihotic continuu pe termen lung (13, 33).

SCHIZOFRENIA REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Cu toate că perspectiva prognostică a schizofreniei s-a ameliorat în mod considerabil odată cu apariţia neurolepticelor de primă generaţie, în general, iar a antipsihoticelor de nouă generaţie, în special, trebuie ştiut faptul că între 30 și 50% din cazurile de schizofrenie continuă să prezinte rezistenţă terapeutică la medicaţia antipsihotică (34). Această problemă rămâne o mare provocare pentru practica clinică a psihiatrului, care, adeseori, este pus în situaţia să aleagă între mai multe soluţii terapeutice.

Din capul locului trebuie să se facă o delimitare clară între ceea ce înseamnă cronicitatea schizofreniei şi schizofrenia rezistentă la tratament, acestea constituind, nu de puţine ori, o sursă de confuzie pentru

psihiatrii practicieni. Astfel, dacă în situaţia schizofreniei rezistente la tratament nu putem vorbi despre un răspuns terapeutic în ceea ce priveşte simptomatologia bolii psihice, în cazul schizofreniei cu evoluţie cronică, dar responsivă la tratament, pe de-o parte, fie se obţine un control asupra majorităţii simptomelor de boală, ce este susţinut pentru cel puţin 6 luni, ori, pe de altă parte, fie există un nivel de funcţionare a individului situat sub cel care l-a avut în perioada premorbidă (35, 36).

Un aspect important al abordării schizofreniei rezistente la tratament, este cel al definirii acestui concept clinic. O contribuţie timpurie de referinţă şi larg acceptată la vremea respectivă, a avut-o Kane şi colaboratorii (citat de Conley şi Buchanan, 1997), care, în cadrul unui studiu multicentric privitor la clozapină, au utilizat următoarele criterii în definirea schizofreniei rezistente la tratament, pe care le redăm în tabelul de mai jos (37).

Simptome psihotice pozitive persistente: scor itemi ≥ 4 la cel puţin doi din următorii patru itemi referitori la simptomele pozitive (scoraţi pe un interval de la 1 la 7) ai scalei BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) – comportament halucinator, suspiciozitate, conţinut neobişnuit al gândirii şi dezorganizare conceptuală. Existenţa în prezent a unei tulburări cel puţin moderate până la severă: scor total BPRS ≥ 45 în scala cu 18 itemi şi un scor ≥ 4 (moderat) la scala CGI (Clinical Global Impressions). Persistenţa tulburării: nicio perioadă de funcţionare bună socială sau ocupaţională în ultimii 5 ani. Boală refractară la tratament: în ultimii 5 ani, cel puţin trei perioade de tratament cu antipsihotice convenţionale din cel puţin două clase chimice diferite la doze echivalente ≥ 1000 mg clorpromazină pe zi, timp de 6 săptămâni, fiecare din aceste perioade fără o ameliorare semnificativă a simptomelor, şi incapacitatea de a obţine o ameliorare de cel puţin 20% în scorul global BPRS sau intoleranţă la un tratament prospectiv de 6 săptămâni cu haloperidol, în doză de 10 până la 60 mg/zi.

Tabel 8. Criteriile lui Kane şi colaboratorii (1988) pentru schizofrenia rezistentă la tratament (37)

Pornind de la criteriile lui Kane şi colaboratorii, enumerate mai sus, prestigioasa corporaţie non-profit intitulată The International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP), ce are ca scop realizarea de colaborări între experţi din domeniul psihiatriei şi psihofarmacologiei, cu scopul de a fructifica şi genera algoritmi de tratament sistematic pentru diverse

tulburări psihiatrice majore de pe Axa I a DSM-IV, a propus următoarele criterii operaţionale pentru definirea schizofreniei rezistente la tratament (38):

Rezistenţa la tratament: Nicio perioadă de bună funcţionare în ultimii 5 ani; Lipsa unui răspuns anterior la cel puţin două antipsihotice din două clase chimice diferite, administrate cel puţin timp de 4-6 săptămâni, fiecare la o doză echivalentă de clorpromazină ≥ 400 mg/zi sau de risperidonă de 5 mg/zi; Psihopatologie moderată până la severă, în special simptome pozitive: dezorganizare conceptuală, suspiciozitate, comportament motivat delirant sau halucinator. Caracteristici clinice: Pacienţii au schizofrenie rezistentă la tratament, dacă, după două tratamente, având o durată cuprinsă între 4 și 6 săptămâni fiecare, cu două antipsihotice diferite şi administrate în doze adecvate, prezintă oricare din următoarele: simptome psihotice persistente, simptome dispoziţionale recurente, ideaţie suicidară sau tentative suicidare repetate, comportament agresiv necontrolat, simptome negative sau simptome cognitive moderate până la severe.

Tabel 9. Criteriile IPAP pentru schizofrenia rezistentă la tratament (38)

Având în vedere faptul că schizofrenia rezistentă la tratament include, de regulă, în tabloul său clinic, simptome negative şi cognitive proeminente şi persistente, conform IPAP, sunt sugerate două forme de schizofrenie rezistentă la tratament (38):

A. schizofrenia Kraepelineană cu deteriorare cognitivă severă şi persistentă;

B. schizofrenia deficitară, cu simptome negative primare proeminente.

Aşa cum este de aşteptat, schizofrenia rezistentă la tratament se asociază cu modificări neurobiologice structurale relevate de examenele neuroimagistice, cel mai adesea fiind observate lărgiri accentuate ale sulcilor cerebrali şi ale sistemului ventricular alături de implicarea ariilor prefrontale şi temporo-limbice (37, 39, 40).

Strategiile terapeutice, cel mai adesea utilizate în abordarea terapeutică a schizofreniei la tratament, aşa cum au fost sintetizate de Shim (2011), în conformitate cu majoritatea ghidurilor terapeutice existente, sunt reprezentate de următoarele intervenţii terapeutice, aplicate în mod succesiv, atât de tip farmacologic, cât şi psihologic şi psihosocial, redate în tabelul următor (41):

I. Intervenţia farmacologică	Schizofrenia rezistentă la tratament: Abordarea factorilor care ar putea genera rezistenţa doar aparentă la tratament a schizofreniei, precum, de exemplu, slaba aderenţă la tratament Administrarea de clozapină cu hemoleucogramă completă săptămânal şi bisăptămânal
	Schizofrenia rezistentă la clozapină (SRC) Abordarea factorilor care ar putea determina rezistenţa aparentă la clozapină a schizofreniei Augmentarea clozapinei cu un alt antipsihotic atipic Augmentarea clozapinei cu terapie electroconvulsivantă Schimbarea clozapinei cu un alt antipsihotic atipic.
II. Intervenţia psihologică	Terapia cognitiv-comportamentală Psihoterapia psihodinamică Terapia familială Psihoterapia personală
III. Intervenţia psihosocială	Reducerea stresului Trainingul abilităţilor sociale Trainingul asertivităţii comunitare Reabilitarea vocaţională Tratamentul adaptat la nevoi

Tabel 10. Modele de tratament în schizofrenia rezistentă la tratament (readaptat după Shim, 2011) (41)

Dorim să menţionăm că, în conformitate cu Umbricht şi colaboratorii (2002), prin schizofrenie rezistentă la clozapină înţelegem persistenţa simptomelor psihotice active, în ciuda administrării zilnice a unei doze cuprinse între 300 și 900 mg de clozapină pe o perioadă ce se întinde de la 8 săptămâni până la 6 luni, cu nivele plasmatice medicamentoase de 350 ng/ml sau mai crescute (42).

Un aspect important în managementul schizofreniei rezistente la tratament, ce s-a desprins din studiile efectuate până în prezent, este acela că dintre toate intervenţiile de tip psihoterapeutic, psihoterapia cognitiv-comportamentală s-a dovedit a fi cea mai eficientă formă de psihoterapie pentru această situaţie clinică (43, 44).

În concluzie, schizofrenia reprezintă una din cele mai severe tulburări psihice dar, care, în prezent, beneficiază de posibilitatea unei abordări terapeutice complexe şi eficiente, iar în situaţia rezistenţei terapeutice, psihiatrul curant are la dispoziţie o paletă foarte largă de posibilităţi terapeutice, toate cu scopul de a stimula obţinerea răspunsului terapeutic la această categorie de bolnavi, resemnarea fiind o atitudine ce trebuie evitată la modul responsabil.

Bibliografie

1. Busko M. *Real and Perceived Stigma in Schizophrenia Severe*, Widespread. Lancet. Published online January 21, 2009.
2. Woods SW, Breier A, Zipursky RB, et al. *Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome*. Biol Psychiat 2003;54:453-464.
3. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al. *Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms*. Arch Gen Psychiat 2002;59:921-928.
4. Lewis DA, Lieberman JA. *Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology*. Neuron. 2000;28:325-334.
5. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. *Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia*. Biol Psychiat 2001;49(6):487-499.
6. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems E.B.T.E., van Haren N.E.M., Schnack H.G., van der Linden J.A., Schothorst P.F., van Engeland H., Kahn R.S. *Brain Volume Changes in First-Episode Schizophrenia. A 1-Year Follow-up Study*. Arch Gen Psychiat 2002;59:1002-1010.
7. Leung M, Cheung C, Yu K, Yip B, Sham P, Li Q, Chua S, McAlonan G. Gray *Matter in First-Episode Schizophrenia Before and After Antipsychotic Drug Treatment. Anatomical Likelihood Estimation Meta-analyses With Sample Size Weighting*. Schizophrenia Bull 2011; vol. 37 no. 1 pp. 199-211.
8. Braff D.L. Introduction: *The Use of Endophenotypes to Deconstruct and Understand the Genetic Architecture, Neurobiology, and Guide Future Treatments of The Group of Schizophrenias*. Schizophrenia Bull 2007; vol. 33 no. 1 pp. 19-20.
9. Gottesman I.I., Todd D.G. *The Endophenotype Concept in Psychiatry. Etymology and Strategic Intentions.* Am J Psychiat 2003; 160:636-645.
10. Sthal M.S. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Second Edition. Chapter 10: Psychosis and Schizophrenia. Pg. 368-374.
11. Dixon L.B., Dickerson F., Belack A.S., Bennet M., Dickinson D., Goldberg R.W., Lehman A., Tenhula W.N., Calmes C., Pasillas R.M., Peer J., Kreyenbuhl J. *The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements*. Schizophrenia Bull 2010; vol. 36 no. 1 pp. 48-70.
12. Buchanan R.W., Freedman R., Javitt D.C., Abi-Dargham A., Lieberman J.A. *Recent Advances in the Development of Novel Pharmacological Agents for the Treatment of Cognitive Impairments in Schizophrenia.* Schizophrenia Bull 2007; vol. 33 no. 5 pp. 1120-1130.

13. Stroup T.S., Kraus J.E., Marder S.R. Chapter 17: *PHARMACOTHERAPIES* in Textbook of Schizophrenia Edited by Jeffrey A. Lieberman, T. Scott Stroup, Diana O. Perkins, American Psychiatric Publishing, Washington DC, London, England, 2006.
14. Lehmann H.E., Ban T.A. *The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia.* Can J Psychiat 1997;42:152-162.
15. http://www.sanofi.co.uk/products/Solian_SPC.pdf (accesat în Octombrie 2011)
16. Marinescu D., Udriştoiu T, Chiriţă A. Cap. XVI: *Psihofarmacalogia*, apărut în TRATAT DE PSIHIATRIE Vol.II, Editura Fundaţiei „Andrei Şaguna", Constanţa, 2002, pg. 151-267.
17. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4338b1-03-Lilly.pdf (accesat în Octombrie 2011).
18. Marinescu D, Udriştoiu T, Chiriţă V. Schizofrenie: *Ghid terapeutic.* Craiova: Editura Medicală Universitară, 2001.
19. Chiriţă C, Marinescu D. *Agenda Medicală* 2011. Ediţia de buzunar, Bucureşti: Editura Medicală, 2011.
20. Sthal SM. *The Prescriber's Guide. Sthal's Essential Psychopharmacology.* Cambridge University Press, New York, U.S.A., 2011.
21. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm085203.htm (accesat în Octombrie 2011)
22. McCue R.E., Wahed R., Urcuyo L., Orendain G., Joseph M.D., Charles R., Hasan S.M. *Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia.* Brit J Psychiat 2006, 189, 433-440.
23. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P., Swartz M.S., Davis S.M., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S.E., Davis C.E., Severe J., Hsiao J.K., for the CATIE Investigators. *Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic*. Am J Psychiat 2006 163: 611-622.
24. https://online.epocrates.com/noFrame/showPage.do?method=drugs&MonographId=1455&ActiveSectionId=3 (accesat în Octombrie 2011)
25. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists şi colab.: *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. J C Psychiat 2004; 65:267-272.
26. Marder S.R., Essock S.M., Miller A.L., şi colab. *Physical health monitoring of patients with schizophrenia*. Am J Psychiat 2004;161: 1334-1349.
27. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2005. *The professionals' pocket handbook & aide memoire.* Published by Fivepin Publishing Limited. Printed in the UK by The Bath Press, Bath, 2005, pg. 166-169.
28. http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf (accesat în Octombrie 2011)

29. Furtado VA, Srihari V, Kumar A. *Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD005377. DOI: 10.1002/14651858.CD005377.pub2
30. Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. *Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders.* Am J Psychiat 1999; 156:1590–1595.
31. Caldwell CB, Gottesman, II. *Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide.* Schizophr Bull 1990;16:571–589.
32. Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., et al. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*, second edition. Am J Psychiat 2004; 161;1-56.
33. Robinson D., Woerner MG, Alvir JM, şi colab. *Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder.* Am J Psychiat 1999;56:241-247.
34. Meltzer H, Kostacoglu A. *Treatment-resistant schizophrenia.* In: Lieberman J, Murray R, eds. Comprehensive Care of Schizophrenia: A Textbook of Clinical Management. London: Martin Dunitz; 2001:181-203.
35. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al. *Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus.* Am J Psychiatry 2005; 162:441-449.
36. Pantelis C, Lambert TJ. *Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia.* Med J Aust. 2003;178(suppl):S62-S66.
37. Conley RR, Buchanan RW. *Evaluation of Treatment-Schizophrenia.* Schizophrenia Bull 1997; 23(4):663-674.
38. www.ipap.org/schiz (accesat în Octombrie 2011)
39. Friedman L, Lys C, Schulz SC. *The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review.* J Psychiatr Neurosci Vol. 17, No. 2, 1992.
40. Beerpoot LJ, Lipska BK, Weinberger DR. *Neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: new insights and new models.* Eur Neuropsychopharmacol 1996;6 Suppl 2:S27-34.
41. Shim S.S. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Strategies for Recognizing Schizophrenia and Treating to Remission.* http://www.psychiatrictimes.com/schizophrenia/content/article/10168/1433177 (accesed Octobre 2011)
42. Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA, et al. *Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia.* J Clin Psychiat 2002;63:420-424.
43. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, O'Carroll M, Barnes TRE. *A Randomized Controlled Trial of Cognitive-Behavioral Therapy for Persistent Symptoms in Schizophrenia Resistant to Medication* Arch Gen Psychiat 2000;57:165-172.
44. Rathod S, Kingdon D, Weiden P, Turkington D. *Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant schizophrenia: a review.* J Psychiat Pract 2008;14:22-33.

Tratamentul nemedicamentos

Reabilitarea psihosocială

Reabilitarea psihosocială este o parte esenţială a psihiatriei moderne, orientată pe menţinerea bolnavului şi defectivului psihic în comunitate şi stimarea sa ca şi cetăţean. Poţi trăi în mijlocul semenilor şi având halucinaţii şi fragmente de delir, dar nu poţi convieţui firesc cu ceilalţi dacă nu te autoîngrijeşti, dacă nu realizezi contacte şi relaţii umane cât mai naturale, dacă nu îţi rezolvi problemele curente ale vieţii de zi cu zi. Desigur, obiectivul maxim al reabilitării este completa reintegrare a fostului pacient – a „clientului" – în viaţa comunităţii, cu exercitarea tuturor rolurilor sociale la un nivel optim. Iar orice pas făcut în această direcţie este un câştig.

Intervenţiile psihosociale joacă un rol cheie în programele terapeutice complexe care se adresează schizofreniei şi sunt, probabil, o componentă esenţială a tratamentului. Prin aceste intervenţii se îmbunătăţeşte nivelul global de funcţionare, calitatea vieţii şi complianţa la tratament. Strategiile psihosociale îşi vor mări eficacitatea pe măsură ce se vor acumula cunoştinţe suplimentare despre psiho-biologia schizofreniei şi mai ales în ceea ce priveşte tulburările de procesare a informaţiei, rolul emoţiei şi substratul cognitiv al maladiei.

Principiile reabilitării psihosociale

Numeroşi autori au încercat să identifice principiile care stau la baza reabilitării psihosociale. În cele ce urmează prezentăm o sinteză propusă de Hughes, Lehman şi Arthur (1996, p. 288-289) (1), în care vor fi menţionate o serie de principii ale reabilitării psihosociale.

– Considerarea ca prioritară a laturii sociale în defavoarea celei medicale.

– Susţinerea potenţialului de progres şi schimbare chiar şi pentru persoanele cu dizabilităţi severe. Speranţa este ingredientul esenţial al reabilitării psihosociale.

– Punctul de interes al reabilitării nu este maladia, ci persoana în totalitate.

– Punctele de interes ale intervenţiilor nu sunt simptomele, ci comportamentele.

– Distanţa între practicieni şi beneficiari este minimalizată cu scopul de a accentua parteneriatul între aceştia.

– Serviciile de reabilitare psihiatrică sunt orientate spre nevoile practice cotidiene ale fiecărei persoane.

– Toate intervenţiile sunt bazate pe principiul auto-determinării beneficiarilor, în sensul recunoaşterii drepturilor şi a capacităţii lor de a lua decizii.

Programele de reabilitare dau ocazia fiecăruia să participe în roluri sociale şi să stabilească relaţii cât mai normale cu comunitatea.

Normalizarea persoanelor trebuie să fie încurajată în aşa fel încât să le permită să trăiască în spaţii cât mai puţin restrictive.

– Spitalizările inutile sunt evitate.

– Activităţile sunt experienţiale.

– Intervenţiile sunt astfel concepute încât să vină în întâmpinarea nevoilor particulare ale fiecărui individ. Intervenţiile trebuie să fie precoce, în aşa fel încât să răspundă primului semn de decompensare sau disfuncţie.

– O parte a intervenţiilor trebuie să vizeze schimbarea mediului social al persoanei, mai precis a atitudinilor şi reacţiilor unei societăţi, care pot să fie contrare readaptării unei persoane cu tulburări psihice grave.

– Programele de reabilitare psihiatrică încearcă să dezvolte comunităţi şi/sau reţele de suport.

– Participarea la programe de readaptare nu trebuie să fie limitată în timp.

– Readaptarea trebuie să comporte o latură vocaţională, considerată ca fiind un element facilitant al normanlizării şi integrării sociale.

– Unul din obiectivele majore este acela de dezvoltare a mecanismelor de coping.

Echipa multidisciplinară

În procesul complex de reabilitare psihosocială este angrenată o echipă de specialişti ce desfăşoară diverse activităţi. Acestea iau forma unor demersuri conjugate în direcţia atingerii obiectivelor programului în derulare. Din echipa de intervenţie propiu-zisă fac parte medicul psihiatru, psihologul, asistentele medicale, asistentul social, instructorii şi educatorii specializaţi, precum şi voluntari.

Fiecare membru al echipei multidisciplinare îşi alcătuieşte propriul *plan de intervenţie*, pe baza informaţiilor obţinute din documente, din evaluarea iniţială şi de la ceilalţi specialişti. Planul de intervenţie cuprinde obiective pe termen scurt, mediu şi lung, precum şi strategii flexibile, adaptate obiectivelor urmărite. Timpul necesar urmăririi unui obiectiv (scurt, mediu, lung) rămâne la aprecierea specialistului şi, evident, a echipei.

Deficitul cognitiv în schizofrenie: implicaţii pentru reabilitarea psihiatrică

O serie de aspecte care ţin de deficitul cognitiv sunt propuse astăzi ca indicatori prognostici ai reabilitării (Wykes, Sturt şi Katz, 1990) (2), ca factori limitatori în funcţionarea socială (Penn şi colab., 1995; Green, 1996) ca ţinte ale intervenţiilor de readaptare (Brenner şi colab., 1992, 1994) (3); Spaulding şi colab., 1986, 1999) sau ca posibile aplicaţii în domeniul intervenţiilor familiale (Falloon şi colab., 1985) (4); Hogarty şi colab. 1986, 1991) (5). Aceste cercetări reflectă o convergenţă a studiilor în neuroştiinţe, neuropsihologie, psihologie cognitivă şi psihoterapie cognitiv-comportamentală şi creează bazele unei psihopatologii cognitive.

Posibilitatea de remediere a deficitului cognitiv este unul din cele mai studiate domenii ale schizofreniei, deoarece prezintă interes atât pentru intervenţiile psihofarmacologice, cât şi pentru cele psihosociale. La baza demersurilor de readaptare stau ideologii diferite (Bellack, Gold şi Buchanan, 1999) (6), iar referirea la acestea se va dovedi utilă în momentul în care vom încerca să prezentăm programele speciale de intervenţie în schizofrenie.

– Modelul restaurator afirmă posibilitatea şi necesitatea cercetării deficitelor pentru a obţine o reabilitare adecvată. Acest model este bazat pe o gândire de tip medical, de corectare a cauzelor. Psihofarmacologia şi reabilitatea psihosocială sunt puţin eficiente în eliminarea deficitelor.

– Model compensator, al cărui punct de interes nu este eliminarea deficitului, ci minimalizarea dizabilităţii rezultate.

Relaţiile posibile dintre nivelul deficitului cognitiv şi rezultatele demersurilor de reabilitare sunt deosebit de complexe. În cele ce urmează, vom menţiona câteva aspecte de care trebuie să ţinem seama în procesul de readaptare cognitivă a bolnavilor psihotici cronic:

– Nivelul deficitului cognitiv în faza acută şi postacută pare să aibă o semnificaţie prognostică – fiind considerat ca indicator sensibil al evoluţiei ulterioare, de exemplu, scorurile la sarcini executive (de exemplu, testul de sortare a cărţilor Wisconsin) sau la sarcini de mascare posterioară (din sfera tulburărilor de percepţie). Rezultatele slabe la asemenea probe sunt asociate cu o durată mai mare a spitalizării şi cu necesitatea unor acţiuni comunitare de suport mai susţinute (Spaulding şi colab., 1999).

– Funcţionarea cognitivă este fluctuantă în cazul schizofreniei – studii prospective de durată (Harding, Zubin şi Strauss, 1992) arată că există pacienţi cu remisiuni de calitate şi cu o funcţionare socială satisfăcătoare şi pot sugera că la acestea contribuie, printre altele, ameliorarea deficitului cognitiv. Aceste rezultate sugerează posibilitatea unui anumit grad de remediere cognitivă, iar strategiile actuale se concentrează pe soluţii optime, atât farmacologice, cât şi psihosociale.

– Ameliorarea deficitului cognitiv este benefică pentru procesul de reabilitare – unele aspecte ale deficitului neurocognitiv rămân stabile în timp (Nuechterlein şi colab., 1992, 1994). Există însă domenii ale neurocogniţiei bazale care pot fi remediate, în special în ceea ce priveşte învăţarea verbală şi memoria, ameliorarea acestora ducând la o creştere a competenţelor sociale în cursul reabilitării. De asemenea, rezultatele pozitive sunt obţinute în funcţie de tipul şi de „doza” de tratament cognitiv, cele mai indicate fiind tehnicile de readaptare de tip IPT (Spaulding, 1999) (Integrative Psychological Training).

Reabilitarea cognitiv-comportamentală

Obiectivul esenţial al oricărui plan de readaptare, reabilitarea cognitiv-comportamentală, constă în achiziţia de către pacienţi a abilităţilor sociale. Acestea vor putea fi utilizate nu numai în controlul medicaţiei, dar şi pentru ameliorarea relaţiilor familiale sau pentru satisfacerea relaţiilor interpersonale recompensatoare.

Abilităţile sociale reprezintă „un ansamblu de comportamente şi activităţi cognitive care permit subiectului să îşi comunice emoţiile şi nevoile într-o manieră adecvată, în funcţie de contexte, şi să îşi atingă obiectivele materiale şi relaţionale pe care şi le-a fixat” (Chambon şi Marie Cardine, 1992, p.16) (7).

Putem distinge două tipuri de abilităţi sociale:

– abilităţile sociale instrumentale – care permit persoanei să îşi sporească autonomia, să obţină beneficii materiale sau să utilizeze optim serviciile comunitare;

– abilităţi sociale relaţionale care permit individului o apropiere emoţională de ceilalţi şi posibilitatea de a obţine suport afectiv.

În cazul pacienţilor, noţiunea de competenţă socială se referă la utilizarea adecvată, în cadrul său de viaţă, a abilităţilor sociale (preexistente sau învăţate printr-un program de reabilitare), permiţându-i atingerea obiectivelor sale principale. Obţinerea unei competenţe sociale cât mai bune este scopul final al oricărui program de dezvoltare a abilităţilor sociale.

Dezvoltarea programului de antrenament al abilităţilor sociale nu este mai veche de două decenii. Succesul tehnicilor comportamentale şi, apoi, ale celor cognitive la populaţii psihiatrice, altele decât cele psihotice, a contribuit considerabil la această dezvoltare. Actualmente, intervenţiile de readaptare psihosocială aparţin unei sedimentări de tehnici şi metode, care a permis decelarea a trei generaţii de programe:

– Iniţial, antrenamentul abilităţilor sociale includea în special tehnici de antrenament al comunicării verbale şi non-verbale. Pentru a eficientiza generalizarea achiziţiilor au fost introduse progresiv metode cognitive. Obţinerea generalizării, în cazul altor comportamente decât a celor învăţate, este legată de aspectele cognitive ale comportamentelor şi de calitatea repertoriului comportamental „motor”, achiziţionat de

către subiect. Acest model de intervenţie, numit modelul deprinderilor motorii (motor skills model, Bellack şi Mueser, 1993) (8), s-a dovedit limitat prin aceea că multe din interacţiunile sociale nu se conformează unui scenariu strict.

– A doua generaţie de metode de antrenament al abilităţilor sociale a pus accent pe tehnicile de rezolvare de probleme şi pe antrenamentul comportamentelor mai complexe a căror realizare trebuie legată de analiza contextului şi de evaluarea consecinţelor. Antrenamentul în rezolvarea de probleme sociale s-a dovedit superior modelului deprinderilor motorii prin ameliorarea abilităţii de identificare şi soluţionare a problemelor sociale (Liberman şi colab., 1986) (9).

– Ultima generaţie de tehnici de antrenament al abilităţilor sociale vizează procesele cognitive disfuncţionale ale psihoticilor, fie la nivelul raporturilor complexe dintre structurile cognitive, emoţionalitate şi procesarea informaţiilor (Brenner şi colab., 1992, 1994) (3).

Programele, care vor fi prezentate în continuare, fac parte din ultimele generaţii. Ele reflectă integrarea achiziţiilor recente din domeniu şi oferă modalităţi practice de intervenţie.

Amintim câteva din cele mai importante direcţii.

Antrenamentul abilităţilor sociale şi de viaţă independentă

Antrenamentul abilităţilor sociale este un ansamblu de exerciţii cuprinzând tehnici comportamentale, de antrenament al comunicării şi tehnici cognitive diverse. Accentul cel mai mare se pune pe antrenamentul pentru rezolvarea de probleme.

Terapia este de tip modular, fiecare modul se adresează unui domeniu diferit al abilităţilor de adaptare în comunitate (de exemplu, managementul simptomelor, activităţi de autoîngrijire, căutarea unui serviciu, programe recreactive, abilităţi elementare de conversaţie) şi urmăreşte o serie de activităţi de învăţare care încorporează următoarele tehnici de creştere a performanţelor cognitive şi comportamentale (Liberman şi Green, 1987).

Cele mai importante tehnici de antrenament al abilităţilor sociale sunt:

Tehnici comportamentale

A. Întărirea pozitivă

B. Învăţarea prin utilizarea de modele

C. Jocul de rol comportamental

D. Modelarea (shaping)

E. Utilizarea unui sufleur, a incitaţiilor verbale şi nonverbale şi a regiei (prompting and coaching)

F. Tehnici de generalizare

Tehnici cognitive

A. Antrenamentul abilităţilor de rezolvare de probleme

B. Tehnici cognitive-comportamentale de autocontrol al simptomelor

C. Intervenţii vizând tulburările neuropsihologice ale procesării

D. Tehnicile de terapie cognitivă ce vizează modificări ale schemelor cognitive

Un model complex de intervenţie asupra deficitelor cognitive, cât şi sociale, îl reprezintă Terapia psihologică integrativă (IPT). Programul terapeutic este struturat în cinci subgrupe:

I. Programul de diferenţiere cognitivă – tulburările cognitive constau în deficite de direcţionare a atenţiei, deficite ale percepţiei şi proceselor de gândire; dificultăţi în a distinge relevantul de irelevant; inabilitatea generală de a ordona percepţiile şi de a vedea clar relaţiile dintre aspectele esenţiale şi cele mai puţin esenţiale; inabilitatea de a combina şi de a da sens gândurilor şi afectarea utilizării unor schemate generale.

II. Programul de percepţie socială **–** porneşte de la observaţiile conform cărora percepţia pacientului schizofren este perturbată de afectarea activităţilor care cer atenţie selectivă, de inabilitatea de a diferenţia stimuli cu sens de cei fără sens şi de afectarea estimării corecte a reperelor spaţiale, de afectare a utilizării experienţei anterioare la situaţii noi, dar similare cu altele cunoscute, şi de inabilitatea de interpretare a limbajului mimico-gestual.

III. Comunicarea verbală – subprogramul se adresează tulburărilor de limbaj specifice schizofreniei şi bine cunoscute practicii clinice:

sărăcirea limbajului, presiunea vorbirii, distractibilitatea, tangenţialitatea, pierderea în detalii neesenţiale, incoerenţa, lipsa de logică, aliteraţia, neologismele, circumstanţialitatea, perseverarea, ecolalia, blocajul, parafazia fonemică şi semantică, autoreferinţa, salata de cuvinte etc. Toate acestea se accentuează în condiţii de stres emoţional.

IV. Abilităţi sociale – modulul urmăreşte îmbunătăţirea capacităţii de ascultare şi înţelegerea mesajelor celor din jur. Pacienţii se antrenează pentru identificarea emoţiilor, focalizarea atenţiei asupra tematicii discuţiei, cu evitarea schimbării bruşte a subiectului. Se urmăreşte participarea la discuţii şi antrenarea abilităţii de a întreba ţintit, pentru a colecta cât mai multe informaţii, precum şi coordonarea adecvată a comportamentului verbal cu cel nonverbal. În acest fel se estompează dificultăţile de a intra în contact cu cei din jur, de a iniţia o conversaţie, de a critica sau de a primi critici şi de a iniţia o relaţie.

V. Rezolvarea de probleme interpersonale – este un subprogram mai puţin standardizat şi structurat, grupat în două secţiuni. Prima furnizează informaţii de coordonare a acestui program, iar a doua descrie paşii de rezolvare a problemelor. Este orientat comportamental pe problemele individuale ale membrilor grupului.

Psihoeducaţia

Psihoeducaţia implică o acumulare de informaţii privind boala psihică (cauze, simptome specifice, evoluţie, tratament, şanse de recuperare), răspunzând întrebărilor îndreptăţite şi uneori disperate ale părinţilor de ce?, cum?, cât va dura?, ce ne facem?. Psihoeducaţia se adresează atât familiei, cât şi pacientului.

Psihoeducaţia familiei se centrează pe constituirea unor relaţii de colaborare cu echipa terapeutică care poate decide strategii ce nu necesită scoaterea bolnavului din mediul familial, în fazele acute controlabile. Familia nu este blamată pentru boala pacientului sau pentru particularităţile atmosferei familiale (de care, foarte probabil, nu este conştientă), ci, ştiindu-se susţinută de echipa profesională, poate acţiona benefic. Din faptul că, de cele mai multe ori, familia constituie mediul în care pacientul îşi petrece cea mai mare parte a timpului său, rezultă că psihoeducaţia familială reprezintă o verigă importantă a reabilitării.

Psihoeducaţia familiei se face cu consimţământul acesteia, de obicei preferându-se grupul multifamilial. Interacţiunile care survin în grup, discuţiile, schimburile de experienţă alături de intervenţiile de tip informaţional ale moderatorului grupului, creează un climat care facilitează înţelegerea şi acceptarea bolii psihice de către familie.

Principalele obiective ale psihoeducaţiei destinate pacientului sunt următoarele:

– recunoaşterea şi înţelegerea simptomelor de boală;

– acceptarea bolii;

– conştientizarea necesităţii unui tratament de lungă durată;

– cunoaşterea efectelor principale şi secundare ale medicaţiei neuroleptice;

– creşterea complianţei terapeutice;

– găsirea unor strategii de adaptare a pacientului la comunitate, pentru a-l reinsera în societate şi a-l face independent;

– facilitarea comunicării şi a stabilirii unor relaţii de prietenie între membrii grupului.

Reabilitarea profesională

Postulatul bine cunoscut că munca este un factor sanogenetic este o realitate. Privită ca element terapeutic, ea poate fi divizată în trei componente:

– prima componentă este cea a muncii propriu-zise, în care se are în vedere: capacitatea de planificare, de acţionare după un plan, de desăvârşire şi finalizare a unei acţiuni, de punctualitate;

– a doua componentă este cea socială, centrată pe următoarele aspecte: stilul de viaţă autonom, capacitatea de interrelaţie personală (de stabilire şi menţinere a contactelor), capacitatea de a gestiona timpul de muncă şi timpul liber, abilităţile necesare căutării unui loc de muncă;

– a treia componentă este cea medicală şi anume, efortul terapeutic ţintit, alături de celelalte terapii medicamentoase şi nemedicamentoase.

Integrarea profesională este un proces complex, constând în mai multe etape, fiecare cu un obiectiv clar. Se urmăresc: redobândirea

stimei de sine, creşterea competenţei sociale, calificarea prin formare profesională şi reintegrare în activitatea profesională.

Vom trece în revistă cele mai importante forme de integrare prin muncă.

Centrele de training profesional

Centrele de training profesional reprezintă un punct de plecare pentru viitoarea profesiune, dar modifică şi situaţia generală de viaţă.

Atelierele protejate

Atelierele protejate par să scadă în importanţă în ultimii ani. Deşi, în perimetrul acestora, pacienţii pot dobândi şi îşi pot dezvolta anumite competenţe specifice, în prezent, se consideră că ele au şi anumite dezavantaje.

Clientul se adaptează la mediul protejat şi nu este capabil ulterior ca, într-un loc de muncă de pe piaţa liberă a forţei de muncă, să generalizeze abilităţile dobândite. Pentru anumiţi clienţi, ele pot funcţiona însă ca etape de tranziţie.

Serviciile de asistenţă profesională

Serviciul de asistenţă profesională se adresează persoanelor cu handicap psihosocial, care au greutăţi în reîncadrarea profesională sau au probleme în menţinerea locului de muncă pe care îl deţin.

Ergoterapia

În ergoterapie, munca devine un instrument de integrare socială, prin adaptarea abilităţilor, astfel încât apar noi relaţii cu mediul şi cu sine. În cadrul procesului de reabilitare prin muncă, munca trebuie regulat remunerată pentru a deveni un mijloc acceptabil de reintegrare reală. Atelierul de ergoterapie devine astfel o parte a „lumii normale”. Oferta completă de muncă stimulează şi dezvoltă resursele psihice restante, neafectate de boală. Pacientul părăseşte rolul de bolnav şi preia drept alternativă rolul persoanei care munceşte.

Terapia ocupaţională

Terapia ocupaţională este o metodă socio-psiho-terapeutică ce reface şi întăreşte sarcinile şi rolurile unei persoane care sunt esenţiale vieţii productive şi capacitaţii de a modela propria viaţă în mediul înconjurător. Terapia ocupaţională este un demers care urmăreşte învăţarea acelor

abilităţi şi funcţii care sunt esenţiale pentru adaptare şi productivitate. Concomitent, susţin acţiunile de diminuare şi corectare a patologiei. În esenţă, terapia ocupaţională promovează şi menţine sănătatea.

Ţintele majore ale terapiei ocupaţionale sunt:

– Creşterea independenţei;
– Exercitarea de roluri (sociale, profesionale);
– Abilitatea de a răspunde unor situaţii reale pe baza experienţelor anterioare;
– Socializarea (în sens larg);
– Dezvoltarea de abilităţi specifice;
– Preluarea unor responsabilităţi individuale în diverse domenii.

Alte programe de reabilitare psihosocială

Mişcarea ca mijloc de reabilitare

Mişcarea creşte disponibilitatea de comunicare şi cooperare, îmbunătăţeşte capacitatea de a veni în întâmpinarea celuilalt, de a participa alături de celălalt la o acţiune. Pentru clienţi, toate aceste elemente aduc ceva în plus – şi anume o trăire a unei „normalitaţi" subiective. Activităţile sportive în grup amplifică posibilitatea de acţiune, recunoaştere socială, dar şi identitatea de sine.

Terapia prin desen

Terapia prin desen nu este numai o expresie liberă şi spontană a conexiunilor simbolice cu mare încărcătură emoţională. În sănătatea mentală, poate fi o metodă efectivă, importantă în comunicare şi în evaluarea diagnostică sau a terapiei.

Terapia prin desen aparţine terapiilor creative, scopul final nu este numai armonia şi frumuseţea produsului creat, ci şi un proces creativ de autocunoaştere şi de expresie a propiilor trăiri. Procesul creativ devine un mijloc de a aduce la suprafaţă, de a prelucra şi folosi mesaje inconştiente.

Meloterapia şi ritmoterapia

Meloterapia şi ritmoterapia sunt considerate actualmente metode terapeutice complementare.

Aceste tehnici pot să aibă următoarele efecte (Kohler, 1971) (10):

– Ameliorarea comunicării non-verbale;

– Înlesnirea non-verbală a alianţei terapeutice;
– Activarea emoţională a evenimentelor trecute;

O aplicare centrată pe persoană a diverselor tehnici de reabilitare, reprezintă alături de terapia psihofarmacologică un element cheie în demersul terapeutic general, cu impact pozitiv asupra calităţii vieţii pacientului cu schizofrenie.

Bibliografie

1. Hughes RA, Lehman AF. Psychiatric rehabilitation. In: Breakey WR (ed). *Integrated Mental Health Services. Modern Community Psychiatry*. New York, Oxford University Press, pp.286-299, 1996.
2. Wykes Y, Stuart E, Katz R. The prediction of rehabilitatibe success after three years: The use of social symptoms and cognitive variables. *Brit J Psychiat* 1990; 157:865-870.
3. Brenner HD, Roder V, Hodel B, Kiezle N, Reed D, Liberman R. *Integrated Psychological Therapy for Schizophrenic Patients.* Toronto:Hogrefe&Huber Publishers, 1994.
4. Faloon I, Boyd J, McGill C, Razani J, Moss, HB, Gilderman AM. Family Management in the prevention of exacerbation of schizophrenia. *Brit J Med* 1982; 306:1437-1440.
5. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss, DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Ulrich RF, Carter M &EPICs Research Group. Family psychoeducation, social skills training, and maitenance chemotherapy in the aftercare of schizophrenia. Two year effects of a controlled study on relapse and adjustment. *Arch Gen Psychiat* 1986; 48:633-642.
6. Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects and strategies.*Schizophrenia Bull* 1999; 25:257-274.
7. Chambon O, Marie-Cardine M. La réadaptation sociale des patients schizophrènes. In: Vidon G (ed). *La réhabilitation psychosociale en psychiatrie*. Paris:Editions Frison-Roche; 1995,pp.345-394.
8. Bellack AS. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: Is it possible? Is it necessary? *Schizophrenia Bull* 1993;18:43-50.
9. Liberman RP. Assessment of social skills. *Schizophrenia Bull* 1982; 8:62-83.
10. Kohler C. Psychotherapie und Musik. In Kohler C, *Musiktherapie – Theorie and Methodik*. Jena, Gustav Fisher Verlag, pp.11-18, 1971.

Spectrul schizofreniei

Nosologia actuală se reorganizează în jurul ideii de spectru, pentru a reduce din tensiunea creată de amploarea comorbidităţilor şi a integra perspectiva dimensională alături de cea categorială (1).

Un spectru maladiv e un construct teoretic elaborat în jurul unei tulburări categoriale ţintă, care caută să integreze psihopatologia proximă a acestuia într-un context, definit prin continuitatea sa cu normalitatea şi cu alte categorii sau spectre nosologice, apropiate de cel ţintă. În circumscrierea unui spectru, se are în vedere pe lângă caracteristicile nosologice clar definite ale unei boli, privită în perspectiva diacronă, şi următoarele: – manifestările subclinice, prodromale şi defective exprimate de-a lungul vieţii, care se manifestă ca o formă atenuată a tulburării; – caracteristicile personalităţii de fond înţeleasă ca eventuală tulburare de personalitate particulară, grevată de markeri ca temperament sau tipologie caracterială, vulnerabilităţi specifice; – prezenţa unor tulburări specifice, de tulburare episodică sau de personalitate la rudele de gradul întâi. Într-o perspectivă lărgită a aspectului se au în vedere tulburări care pot fi considerate ca înrudite dimensional simptomatologic cu cea ţintă. Se ţine cont şi de modalităţile evolutive, reactivitatea terapeutică, teren, genetică.

Există în prezent elaborări sistematice privitoare la spectru în câteva domenii nosologice, mai bine conturate fiind spectrul autist, (4) spectrul bipolar (5) şi cel obsesiv compulsiv (6).

Programul de elaborare DSM-V s-a orientat în direcţia spectrelor, organizând un proiect de studiu (7) care decupează următoarele domenii: – spectrul tulburărilor dispoziţiei; – domeniul panică-agorafobie; – dependenţa de substanţe; – spectru psihotic; – spectrul anorexie-bulimie; – spectrul obsesiv-compulsiv; – spectrul anxietăţii sociale. Spectrul psihotic include: – senzitivitatea interpersonală şi domeniile: paranoid, schizoid, de tulburare perceptivă şi „simptome tipic psihotice”.

Problema spectrului schizofren, deşi este abordată insistent în ultimul timp, e, în prezent, mai puţin elaborată decât cea a spectrului bipolar, obsesiv-compulsiv şi autist, ce pot fi luate drept cadre de referinţă. Această situaţie este urmarea, probabil, şi a faptului că însăşi patologia reunită sub eticheta de schizofrenie nu este întru totul unitară.

Se poate vorbi despre spectru schizofren în trei sensuri. În sens restrâns se are în vedere doar specificul tulburării, extins la formele subclinice, la schizotipie şi prodromul specific, la perturbarea şi particularităţile terenului personalistic şi la manifestarea acestora la rudele de gradul I. Într-un sens mai larg, uşor lărgit, la nivel mediu, spectrul schizofren se extinde asupra tuturor psihozelor funcţionale neafective şi a formelor psihotice a patologiei obsesiv-compulsivă. Într-un sens mai extins, el vizează şi intersecţia cu tulburările afective, ancorându-se în problematica „continuumului psihotic". Vom urmări succesiv cele 3 aspecte.

Spectrul schizofren în sens restrâns

În consens cu liniile directoare, ce sunt urmărite atunci când se studiază un spectru maladiv, comentarea spectrului schizofren (sp.sx.) în sens restrâns are în vedere următoarele instanţe:

– Schizofrenia, ca boală ţintă, înţeleasă într-un sens cât mai specific;

– Schizotipia, ca tulburare (de personalitate) corelativă;

– Schizotaxia, echivalată cu ceea ce ar însemna temperamentul hipertimic sau depresiv pentru tulburarea bipolară;

În această ecuaţie, un rol important îl are schizotipia. Ea a fost de la început circumscrisă nosologic prin înrudirea sa cu schizofrenia, la membrii de familie ai schizofrenilor, ce prezentau o serie de simptome, dar nu realizau boala sub forma de episoade clare, diagnosticabile conform criteriilor standardizate.

Istoria introducerii în DSM-III a categoriei Tulburare de personalitate schizotipală e interesantă, aşa cum a fost ea refăcută de Kendler (16). După război s-a discutat mult despre „schizofrenia pseudoneurotică", descrisă de Hoch şi Polatin (1949) ca un fel de pan-nevroză marcată de pan-anxietate şi simptome psihotice marginale sau episoade psihotice

scurte. Esenţial a fost, însă, studiul danez de adopţiune a copiilor născuţi din părinţi schizofreni şi bipolari. În acest studiu, Kay et all a identificat la rudele schizofrenilor multiple simptome de schizofrenie marginală, care nu au evoluat spre episoade clinice clare. Autorii DSM-III au consultat pe cercetătorii care au participat la acest studiu pentru a contura un diagnostic care să aibă caracteristicile unei entităţi clinice, dar să nu fie prea lax pentru diagnostice fals pozitive. S-a realizat astfel un tablou compozit, care a fost plasat la tulburările de personalitate.

Criteriile DSM-IV pentru tulburarea de personalitate schizotipală sunt următoarele:

A. Un ansamblu constant de deficite pronunţate privind relaţiile apropiate cu alţii, de distorsiuni perceptive şi cognitive şi excentricităţi ale comportamentului, începând din perioada adultului tânăr, care se manifestă în variate contexte, exprimate prin cel puţin 5 din următoarele:

1. Idei de referinţă (excluzând delirul de referinţă);

2. Convingeri ciudate sau gândire magică ce influenţează comportamentul şi sunt inconsistente cu normele subculturale (e.g. superstiţii, credinţă în clarviziune, telepatie, sau „al şaselea simţ”, la copii şi adolescenţi, fantezii şi preocupări bizare).

3. Experienţe perceptuale neobişnuite, incluzând iluzii corporale.

4. Gândire şi vorbire ciudată (e.g. vagă, circumstanţială, metaforică, hiperelaborată, ori stereotipă).

5. Suspiciune şi ideaţie paranoidă.

6. Afect neadecvat sau tocit.

7. Comportament şi aspect bizar, excentric sau ciudat.

8. Lipsă de prieteni apropiaţi sau confidenţi, alţii decât rudele de gradul întâi.

9. Anxietate socială excesivă care nu diminuează în condiţii de familiaritate cu alţii şi tinde să fie asociată cu frici paranoide, dacă se exprimă judecăţi negative privitor la sine.

B. Să nu apară în cursul schizofreniei, a tulburărilor afective cu aspecte psihotice şi alte tulburări psihotice, sau cu tulburarea pervasivă de dezvoltare.

În ICD-10 (17) este decupată o „tulburare schizotipală" etichetată ca „schizofrenie nespecificată", care se defineşte aproximativ prin aceeaşi simptomatologie ca cea din „DSM-IV-TR" pentru tulburarea de personalitate schiotipală, mai puţin „anxietatea socială excesivă"; dar cu un item în plus privitor la „ruminaţii obsesive fără o rezistenţă interioară, adesea cu conţinut dismorfofobic, sexual sau agresiv". Se mai menţionează în ambele sisteme: episoade cvasi-psihotice tranzitorii, ocazionale, cu intense iluzii, halucinaţii auditive sau de altă natură, apărând de obicei fără provocare exterioară. Acest ultim item e de natură să justifice plasarea acestei tulburări în ICD-10 la capitolul „schizofrenie" şi nu la tulburări de personalitate ca în DSM-IV-TR. În manualul american apariţia reactivă a unor scurte episoade psihotice tranzitorii de câteva ore, dar sub o zi, se acceptă la mai multe tipuri de tulburări de personalitate, ceea ce nu e cazul în ICD-10.

Astfel conceptualizată, schizotipia – mai ales în DSM-IV-TR – evidenţiază o simptomatologie care nu e de intensitatea unui episod psihopatologic clinic, dar e îndreptată spre principalele domenii de expresie clinică a schizofreniei. Unele simptome orientează spre paranoidie şi/sau tulburări de personalitate paranoidă (idei de referinţă, suspiciune, anxietate socială); altele spre schizofrenie negativă şi personalitate schizoidă (lipsa de prieteni, afect tocit); în sfârşit, altele spre schizo dezorganizant (gândire şi vorbire ciudată, aspect neadecvat, comportament bizar). Itemul 2 din DSM-IV-TR e mai particular, recrutând cazuri care sunt mai deschise spre fenomene psihice „pick". Simptomele incluse în el indică, de asemenea, o tendinţă spre grandiozitate şi un imaginar bogat, aspecte ce erau tradiţional considerate ca specifice parafreniei.

Pentru evaluarea schizotipiei s-au elaborat mai multe scale (18) cum ar fi: Scalele Chapman de măsurare a schizotipiei (The perceptual Aberrations Scale, Magical Ideation Scale, Social Anhedonia Scale). Distorsiunile perceptuale ce se decelează prin aceste scale cuprind şi depersonalizarea (e.g. „uneori am impresia că părţi din corpul meu nu sunt ale aceleiaşi persoane"). Combinarea celor 3 scări duce la scala unică de schizotipie Wisconsin. Alt instrument este Inventarul de cogniţii schizotipale ale lui Rust – RISC. Acesta inventariază o serie de trăiri

cognitive marginal psihotice (e.g. „uneori gândurile mele sună aşa de tare că şi alţii le pot auzi”, „organizaţiile secrete au o putere reală asupra vieţii noastre”, „uneori oamenii sau obiectele par să radieze o lumină lăuntrică”). De reţinut că şi clasicul instrument BSABS – Bonn decelează astfel de trăiri subiective marginale psihozei; şi la fel varianta sa recentă prescurtată EASE.

Schizotipia e inclusă în spectrul schizofren ca tulburare de personalitate. La prima vedere ar părea firesc ca în acest spectru să fie incluse şi tulburările de personalitate paranoidă şi schizoidă. E adevărat că întreg clusterul A, din care fac parte cele 3 tipuri, e considerat a manifesta o crescută comorbiditate cu „psihozele”. Dar, specificarea formei paranoide în sp.sx. e doar aluzivă, probabil datorită corelaţiei ei cu patologia delirant paranoidă neschizofrenă. Interesant e că şi tulburarea de personalitate schizoidă, în ciuda denumirii, e doar vag menţionată în acest spectru şi a beneficiat de foarte puţine studii. De altfel, ambele aceste tipuri sunt programate să fie scoase din sistematizarea DSM-V (2). Problema tulburării de personalitate schizoidă merită totuşi atenţie, în perspectiva articulării sale de normalitate şi de spectrul autist.

Conceptul de spectru psihopatologic cuprinde nu doar tulburările de personalitate (t.p.), ci şi instanţa temperamentului sau a particularităţilor de caracter a oamenilor ce-şi derulează firesc viaţa, fără tensiunea problematizantă a celor cu tulburări de personalitate. În spectrul bipolar e deja clasică invocarea temperamentului hipertim, depresiv şi ciclotim. În ceea ce priveşte schizofrenia, trimiterea istorică la Kretschmer (15) diferenţiază între boală, pe de o parte, şi personalitatea schizoidă şi schizotimă, pe de altă parte. Pentru zona schizoid/schizotim Kretschmer pune accentul pe nesociabilitate şi răceala afectivă, adăugând însă o posibilă hipersensibilitate şi delicateţe sufletească. Exemplele sale sunt luate mai ales din lumea artelor (Hölderlin), a politicului (Mirabeau), dar şi din multe alte domenii ale vieţii sociale, descriind variate tipuri de oameni cu diverse profesii. Comentariul său nuanţat, dar nesistematizat cuprinde şi o cazuistică de oameni reci afectiv, care-şi calculează acţiunile în maniera psihopatului descris de Cleckley sau a unor idealişti

reformatori. E interesant că în cazuistica sa nu sunt menţionate persoane înclinate spre tehnică şi matematică.

De-a lungul întregului sec. XX a existat un consens, bazat pe practică, că peste jumătate din schizofreni prezintă înainte de debutul bolii particularităţi caracteriale, descrierile vizând în mare măsură trăsăturile schizoide din DSM-IV-TR: răceală afectivă, distanţă şi retragere socială, suspiciune şi preferinţe pentru analiză introspectivă. Într-un studiu sistematic şi cantitativ, realizat cu instrumentul PAS, în 1988, Tyrer (după McKenna) (19) găseşte la schizofreni următoarele trăsături de personalitate: suspiciune, introspecţie, ruşine, distanţare, senzitivitate şi excentricitate. În concluzie, Tyrer confirmă că personalitatea schizoidă e prezentă în preschizofrenie, dar nu aşa de frecvent şi specific. În prezent se accceptă că particularităţi caracteriale sunt prezente la cei ce dezvoltă ulterior schizofrenie încă din copilărie. Acestea pot fi grupate în două clase (20); – cei ruşinoşi, retraşi, cu puţini prieteni, cu pronunţată anxietate socială; – cei necontrolaţi, în tensiune cu ordinea şi autorităţile.

În ultima perioadă nu s-au desfăşurat studii sistematice privitoare la tulburarea de personalitate schizoidă şi la eventuala variantă schizotimă, invocată de Kretschmer. Sugestii vin însă din direcţia spectrului autist. În cadrul unor cercetări devenite clasice, Baron-Cohen (21), (22), după ce sublinia preocuparea prevalentă a copiilor din spectrul autist pentru construcţii tehnice, cauzalitate mecanică şi teme ştiinţifice (matematică, astronomie, geografie, diverse clasificări) constată că părinţii şi bunicii acestora au avut predominant profesii tehnice, de ingineri şi în domeniul ştiinţei. Această orientare profesională se întâlneşte într-o mare proporţie, peste 50%, depăşind mult media normală. Baron-Cohen, care optează pentru concepţia modulară a dezvoltării psihismului, sugerează că modulul explicării mecanice a evenimentelor, ce se dezvoltă iniţial, poate persista la unele cazuri în mod excesiv, concomitent cu o insuficientă dezvoltare a celui al înţelegerii şi explicării cauzale prin intenţii umane. Aceasta ar explica preferinţa pentru domenii mecanice, construcţii şi abstracţii matematice, la unele persoane care au puţine relaţii interpersonale. Alte studii s-au efectuat asupra persoanelor din spectrul autist, cu funcţionare excepţională în domenii ca matematica sau fizica. Un studiu asupra

studenţilor de la Cambridge, facultăţile de ştiinţă (fizică, inginerie, matematică), arată o mare prevalenţă în familiile lor a schizofreniei, autismului şi anorexiei, comparativ cu studenţii de la secţiile umaniste. În sfârşit, alte date au rezultat din studierea fenotipului autist lărgit.

În studiile mai sus menţionate e vorba de persoane normale, cu personalitate echilibrată, dar cu o anumită orientare profesională şi de mentalitate, ce se întâlnesc frecvent în familiile autiştilor. Studierea spectrului autist a adus în focarul analizei caracteristicile psihologice ale familiei lărgite, aşa-zisul „fenotip autistic lărgit" (Broad Autism Phenotype – BAP) (23). Deja studiile efectuate în anii '90 pe cazuistica BAP au arătat că părinţii şi fraţii autiştilor se caracterizează printr-o redusă empatie emoţională, detaşare afectivă, interese restrânse şi rigide, fapt care i-a determinat pe autori să-i caracterizeze ca „schizoizi". Cercetări ulterioare au confirmat particularităţi psihice de acest tip la rudele de gradul I, fără ca acestea să fie etichetate ca tulburări de personalitate. Cele mai frecvente sunt: atitudinea rece, distantă ("aloof") şi psihorigiditatea. Ei apar ca lipsiţi de tact, inflexibili, perfecţionişti, cu puţin interes pentru noutăţi şi schimbare, cu atenţie crescută faţă de detalii. Datele culese în acest sens, până în prezent, sunt semnificative. Un aspect deosebit constă în alăturarea trăsăturilor caracteristice schizoidiei cu cele caracteristice personalităţii obsesiv-compulsive (anankaste), aşa cum sunt rigiditatea, perfecţionismul, inflexibilitatea, preocuparea pentru detalii. Se adaugă faptul că, în spectrul autist, cea mai mare comorbiditate, după anxietate şi depresie, e dată de aspecte ale tulburării obsesiv-compulsive (24).

Informaţiile ce rezultă din studierea spectrului autist sugerează câteva lucruri: schizoidia, aşa cum e comentată ea în tulburarea de personalitate schizoidă, s-ar plasa la intersecţia între spectrul schizofren, cel autist şi cel obsesiv. Particularităţile de personalitate în această direcţie sunt rar detectate, cel puţin din două motive: faptul că acest tip de persoane refuză contactul cu evaluatorii şi faptul că, în mare măsură, e vorba de persoane din aria normalităţii, care nu au nevoie şi nu solicită sprijin şi nu deranjează pe alţii. E posibil ca predispoziţia spre schizofrenie a acestor schizoizi/schizotimi să nu fie foarte mare.

Iar intersecţia cu obsesionalitatea ridică probleme teoretice a funcţiei psihice care e afectată în aceste cazuri (3).

Având ca obiectiv reactivarea şi dezvoltarea perspectivei dimensionale a schizofreniei în viziunea spectrului, o serie de autori au reactivat conceptul lui Rado şi Meehl (1962) (25) de „schizotaxie". Acesta a fost lansat pentru a descrie predispoziţia genetică neexprimată către schizofrenie. Reluând dezbaterea (1989), Meehl (26) opiniază că schizotaxia poate evolua sau nu spre schizotipie sau schizofrenie. Reunind şi date recente privitoare la factori ambientali (e.g. infecţie virotică, complicaţii obstetricale), Faraone et al. (2001) (27) au propus ca termenul de schizotaxie să indice substratul premorbid de vulnerabilitate neurobiologică pentru schizofrenie. Echipa lui Tsuang, Faraone et al. (28) a construit un model de tip vulnerabilitate/stres al diagramei schizotaxie/schizotipie/schizofrenie, care ţine cont de: încărcătura genetică, deficit neuropsihologic, anormalităţi neurobiologice, simptome negative, deficit al unor funcţii biologice ca memoria verbală, atenţia şi funcţiile executive. Acest model abordează spectrul schizofren din perspectiva teoriei neurodevelopmentale, care caută şi găseşte markeri biologici şi biopsihologici la schizofreni, înainte şi după primul episod psihopatologic, precum şi la rudele de gradul I (29), (30). La fel ca în concepţia lui Meehl, se opiniază că schizotaxia echivalează cu un nivel uşor sau moderat al tulburărilor biopsihologice menţionate, fără manifestări clinice şi cu acceptabilă funcţionare socială. Ea e un construct mult mai larg decât schizofrenia şi schizotipia. După Tsuang, ea s-ar întâlni la 20%-50% dintre rudele de gradul întâi ale bolnavilor schizofreni. Schizotaxia nu conduce inevitabil la schizotipie sau schizofrenie. Această concepţie e congruentă cu doctrina vulnerabilităţii în schizofrenie şi cu ideea că boala se dezvoltă cu mult timp înainte de manifestarea sa clinică. Şi, deci, că „psihoza schizofrenă" e doar un aspect al acestei patologii. Cu această ocazie Tsuang face interesante comentarii privitor la psihoze.

Echipa lui Tsuang abordează frontal problema schizofrenie/psihoză. Acceptând psihoza în varianta DSM-III-IV, este clar că ea nu este specifică schizofreniei sau psihozelor funcţionale în ansamblu. Psihoza se întâlneşte în boli neurologice, toxice etc. Autorii optează pentru ideea

că psihoza e un „indicator nespecific a bolii mentale”, o „febră” a unor stări mentale grave. Urmând ideile lui Crow, Tsuang susţine necesitatea studierii genei responsabile de „psihoză în general” fie că se manifestă în schizofrenie, la bipolari, fie în alte stări maladive. Presupunerea e să se diferenţieze – la fel ca în tulburările afective unde se precizează dacă depresia e cu sau fără psihoze – şi între schizotaxie (şi schizotipie) cu sau fără psihoză. Schizotaxia nepsihotică e concepută ca fiind răspândită şi la rudele de gradul întâi, la care se întâlnesc atât manifestări psihice, ca gândirea aluzivă, cât şi markeri biologici ca: particularităţi ai mişcărilor oculare, semne neurologice minore, anormalităţi biochimice şi cerebrale şi anormalităţi neuropsihologice.

Echipa lui Tsuang, ataşată perspectivei biologizante a doctrinei vulnerabilitate/stres, sugerează un program de studiere psihobiologică a acestor caracteristici ale spectrului schizofren, care nu sunt direct legate de „febra psihozei”. Comentariul psihopatologic este însă destul de vag, lăsându-se să se întrevadă că ar fi vorba predominant de simptome deficitar dezorganizante.

Perspectiva vulnerabilitate/stres e preocupată de stările subclinice şi prodromale şi în general de vulnerabilitatea de fond a persoanei, care precede cu mult timp primul episod. E de aşteptat ca aceasta să fie mai mare la cazurile cu risc crescut, aşa cum sunt rudele de gradul întâi ale bolnavilor. În acest domeniu se desfăşoară în ultimul timp o serie de cercetări complementare doctrinei vulnerabilitate/stres, dintre care o importantă direcţie porneşte de la „simptomele bazale” descrise de Şcoala din Bonn.

Începând din anii ’70, Şcoala din Bonn sub coordonarea unuia dintre elevii şi continuatorii lui K. Schneider, H. Huber, (31) s-a preocupat de experienţele subiective particulare pe care le trăiesc viitorii schizofreni cu mulţi ani înainte de apariţia bolii. Împreună cu Gross şi Klosterkotter (32) a fost elaborată o scală de evaluare a acestor „simptome bazale”, „BSABS”. Aplicarea sistematică a acesteia a arătat că această simptomatologie poate precede, cu peste 5 ani, apariţia bolii. Dar nu toate cazurile cu scor pozitiv ajung la schizofrenie sau psihoză. Scala BSAABS este foarte detaliată şi cuprindea următoarele domenii:

A. Deficienţe dinamice cu simptome negative; în esenţă e vorba de astenie, reducerea rezonanţei afective, motivaţiei, iniţiativei, capacităţii de decizie, epuizabilitate rapidă.

B. Deficienţe dinamice cu simptome negative indirecte: impresionabilitate, excitabilitate, pierderea capacităţii de relaxare.

C. Tulburări cognitive, de conştientizare şi acţiune: se pierde capacitatea de „asamblare", „gândurile nu mai pot fi ţinute în frâu", hipervigilitate cu fixare pe detalii, sentimentul că nu există un suficient control al acţiunii, relaţionare crescută la sine a celor percepute.

D. Cenestopatii.

E. Tulburări central vegetative.

F. Încercări conştiente ale pacientului de depăşire a acestor „simptome bazale".

Simptomatologia evidenţiată de BSAABS este în esenţă subiectivă. Ea a fost reactivată în ultimii ani de către neofenomenologi pentru a evidenţia şi alte aspecte ale vulnerabilităţii crescute în cazul schizofreniei, decât cele neurologice şi neurocognitive, asupra cărora insistă echipa lui Tsuang şi Faraone. Neofenomenologii au căutat discernerea unor simptome primare şi esenţiale în schizofrenie, care să fie concordante cu datele celor furnizate de neuroştiinţe şi cognitivism. Una din orientările ce s-au impus a fost doctrina lui Sass şi Parnas (32), privitoare la hiperreflexivitate şi deficienţă de autoasertare vitală ("diminished self – affection"). Aceasta reia o idee mai veche a lui Blankenburg, privitoare la faptul că aspectele esenţiale ale schizofreniei se evidenţiază în formele mai puţin pregnante, paucisimptomatice, care alterează „simţul comun" al integrării în comunitate, prin actele curente ale vieţii de zi cu zi. Hiperreflexivitatea, în conjuncţie cu deficitul de autoafirmare, face ca subiectul să se simtă obligat să analizeze detaliat orice percepţie, decizie şi acţiune, ceea ce îngreunează viaţa cotidiană. Actele automate se cer efectuate cu efort conştient. În mare măsură, astfel de trăiri exprimă, în plan subiectiv, ceea ce cognitiviştii au descris ca deficienţă în filtrarea şi ierarhizarea informaţiei. Simptomele de prim rang Schneider sunt interpretate şi ele ca o hiperconştientizare a unor fenomene ce se petrec normal.

În cadrul acestei orientări neofenomenologice, cercetările Şcolii din Bonn au fost reluate, construindu-se o scală mai simplu de aplicat, care evaluează experienţele anormale ale celor cu „simptome bazale" (Examination of Anomalous Self-Experience – EASE). Instrumentul conţine 5 mari domenii: 1. cogniţia şi fluxul conştiinţei; 2. conştiinţa propriei identităţi şi prezenţa de sine. 3. experienţele corporale. 4. demarcare/tranzitivism. 5. reorientare existenţială.

Cu acest instrument şi cu altele similare se studiază vulnerabilitatea pentru schizofrenie/psihoză, exprimată prin trăiri subiective la rudele de gradul întâi ale schizofrenilor. Nu au lipsit nici conceptualizări care încearcă să grupeze în jurul unui simptom cheie aceste predispoziţii. Astfel, Raballo et al. (2006) (34) pledează pentru conceptul de „centralitate a sinelui" (self-centrality) ca nucleu al organizării stărilor prepsihotice, schizotipale şi care indică o vulnerabilitate latentă, în sensul „schizotaxiei". Experienţa de a referi totul la sine cu dificultate de a schimba sistemul de referinţă, însoţită de erori în atribuirea stărilor mentale şi intenţiilor proprii şi ale altora, ar putea fi un indicator al vulnerabilităţii pentru psihoza schizofrenă. Studierea sistematică a tulburărilor subiective ale sinelui, pe bazele teoretice şi cu metodologia menţionată mai sus, se face în prezent sistematic în unele centre. De ex., la Copenhaga, Raballo et al. (35) studiază pedigriul familial lărgit al familiilor în care au fost identificaţi schizofreni şi care sunt urmărite longitudinal din 1989 (6 familii cu cel puţin 2 membri afectaţi – schizofrenie sau tulburări schizotipale – în total 347 persoane investigate). Concluzia evidenţiază un nivel crescut al experienţelor subiective anormale nonpsihotice, comparativ cu familiile bolnavilor ce nu fac parte din spectrul schizofren şi cu cazurile neclinice. Concluzia e că vulnerabilitatea transgeneraţională a spectrului schizofren necesită integrarea experienţelor subiective pentru decelarea persoanelor vulnerabile. Evident ne aflăm în afara „psihozei" propriu-zise, în normalitatea existenţei membrilor familiilor bolnavilor, în care pot apărea la unii, experienţe subiective mai particulare, ce pot reprezenta, în unele cazuri, indici de vulnerabilitate pentru boală.

Spectrul schizofren în sens uşor lărgit, mediu

Problemele privitoare la limitele spectrului schizofren rămân destul de multe. De când DSM-III a pus accentul, în invocarea manifestărilor de tip psihotic, pe simptomele halucinator delirante, psihozele delirante (şi halucinatorii) persistente au fost considerate de psihiatrii anglo-saxoni ca foarte apropiate de schizofrenie. În orbita DSM-III-IV, în afară de paranoia (=delir cronic sistematizat monotematic), considerată ca o boală rară, aproape că nu există cercetări sistematice asupra psihozelor delirante persistente. În DSM-III-IV şi în ICD-10, schizofrenia este plasată în acelaşi capitol cu psihozele delirante persistente şi scurte, ceea ce reprezintă o opţiune privitor la apropierea lor ca structură. De fapt, conform DSM-III-IV, diagnosticul de schizofrenie se poate pune doar în prezenţa unei simptomatologii halucinator delirante, ceea ce, practic, reprezintă o absorbţie de către schizofrenie a acestei cazuistici. Studiile clinico-evolutive arată o strânsă apropiere între schizofrenia paranoidă şi psihozele delirant-halucinatorii persistente. În aceste condiţii, în care conceptul de „psihoză” rămâne încă insuficient de clarificat, s-ar putea vorbi de un spectru schizofren uşor lărgit prin asimilarea cazuisticii psihozelor delirant (şi halucinatorii) persistente. Acest fapt nu este afirmat explicit, dar el apare ca implicit în majoritatea cercetărilor de până acum, care nu s-au străduit să elimine din cazuistica loturilor cotate ca „schizofrenie” cazuistica unor psihoze paranoide halucinatorii neschizofrene; sau doar marginal schizofrene. Recentul program de cercetare a spectrelor în vederea DSM-V,grupează împreună schizofrenia şi aceste psihoze.

Această problemă aflată în suspensie are câteva linii directoare de analiză; şi ulterior, de conceptualizare şi cercetare.

În primul rând, în perspectiva dimensională a continuumului, există suficiente argumente tradiţionale şi actuale, pentru a se decupa un spectru delirant distinct de cel schizofren (36). Acest fapt se corelează cu realitatea patologiei centrate pe ideaţia supraevaluată, care, deşi a fost descrisă şi comentată încă de Wernike şi studiată de Kretschmer, a fost mult timp neglijată, până la recenta sa reevaluare (37). Ideaţia supraevaluată realizează o trecere de la trăirile reactive evenimenţiale curente şi tulburarea de personalitate sau personalităţi particulare, accentuate –

spre patologia delirantă monotematică. În continuare, psihozele delirant halucinatorii, care nu întrunesc criterii pentru schizofrenie, continuă să fie descrise, având diverse tematici, inclusiv paranoidă (38). În legătură cu delirul paranoid – neschizofren – s-au studiat de către cognitivişti o serie de tulburări metacognitive care au făcut să progreseze cunoştinţele în domeniu; şi care, ulterior, au fost extrapolate pentru schizofrenie (19). Tradiţia internaţională a psihozelor delirante (halucinatorii) prelungite, inclusiv a celor de tip paranoiac sau parafreniform, se menţine în observaţie clinică, mai ales în cazurile cu debut tardiv (39). De aceea, în măsura în care se procedează cu un minim de acurateţe diagnostică, se diferenţiază un grup de psihoze centrate pe delir (halucinator), diferite de schizofrenie. Acest fapt a fost sesizat de către ICD-10, (40) care acordă o importanţă semnificativă acestui cadru nosologic.

O astfel de abordare ridică câteva probleme, mai ales în perspectiva „spectrului psihotic". În primul rând e vorba de intersecţia cu patologia bipolară. Comunitatea internaţională, inclusiv DSM III-IV a diferenţiat constant episoadele schizo-afective de episoadele afective „cu aspect psihotic" (congruent şi incongruent). Această diferenţiere pledează pentru independenţa axei psihopatologice centrate pe delir de cea pe care se centrează schizofrenia. Mai ales interferenţa între depresie şi delirul paranoid apare ca frecventă şi semnificativă la vârsta a treia (41). În prezent, când psihopatologia clinică acordă o importanţă crescândă psihiatriei developmentale, aşa cum se manifestă ea de-a lungul ciclurilor vieţii – problematică la care aderă proiectul DSM-V – axul delirant al psihiatriei apare şi ca având o caracteristică de vârstă. Adică, polarizându-se prin vârstă, faţă de schizofrenie, care e mai caracteristică vârstelor tinere.

O problemă specială se ridică privitor la relaţiile unui ax psihopatologic – şi a unui eventual spectru maladiv – centrat pe delir, în relaţia acestuia cu schizofrenia nucleară. Întreaga tradiţie clinică indică faptul că delirul schizofren, cu tematică predominant paranoidă, are caracteristici speciale, chiar dacă nu intră în joc simptomatologia dezorganizantă şi deficitară (36). E vorba de marcarea sa prin simptomele de prim rang Schneider, de cele de supraveghere şi de referinţă.

Ultimele stau şi la baza delirului primar. În rest, specificitatea delirului schizofren, indiferent de temă, e dată de „bizareria” sa, condiţionată de absurdul şi imposibilitatea temei şi marcarea sa prin dezorganizare ideo-verbală. Elementele de depersonalizare şi cele schizo-, conturează, în sfârşit, delirul specific schizofreniei, în diferenţierea sa faţă de delirul paranoid halucinator neschizofren. În cadrul unei abordări ca cea de mai sus, se ridică problema unui „continuum” între patologia delirantă (halucinatorie, dar neschizofrenă) şi cea schizofrenă, ultima marcată de: simptomele de prim rang Schneider, supraveghere, referinţă, bizarerii, dezorganizare, depersonalizare, simptome dezorganizant negative. S-ar putea ca această interferenţă să fie graduală, unele tulburări delirante persistente prezentând mai mulţi sau mai puţini „indici de schizofrenie”.

Spectrul schizofren în sens lărgit

O problemă a spectrului schizofren este intersecţia sa cu patologia afectivă, mai ales cu cea bipolară (42). Dacă se ţine seama de comentariile de mai sus, s-ar putea vorbi chiar de intersecţia între trei spectre, unul fiind cel axat pe delirul relativ sistematizat. La nivelul acestei intersecţii, se întâlnesc episoadele – sau tulburările – de tip schizoafectiv şi afective cu aspecte psihotice (delirant halucinatorii) neschizofrene. Şi la fel, schizofrenia şi tulburarea delirantă persistentă, care prezintă simptome afective subdepresive şi hipomaniacale asociate, fără a îndeplini criteriile pentru episod schizo-afectiv sau afectiv-psihotic.

În cadrul acestei dezbateri un rol special îl joacă „psihozele scurte şi tranzitorii” care pot evolua în orice direcţie. Marneros (43) le consideră ca o punte între spectrul afectiv (bipolar) şi cel schizofren, realizată la alt nivel decât episoadele schizo-afective. Eventual, apariţia iniţială a unui astfel de episod ar reprezenta un „indice de psihoză”, ce poate evolua în trei direcţii, dacă reţinem şi pe cea a psihozelor delirante persistente neschizofrene. Ideea „primului episod de psihoză” (44) – „early psychosis” – s-a născut tocmai din aceste observaţii, a evoluţiei ulterioare a acestuia în mai multe direcţii „psihotice”. Aceasta presupune însă să se accepte linia psihotică distinctă a tulburărilor delirante persistente, diferite de

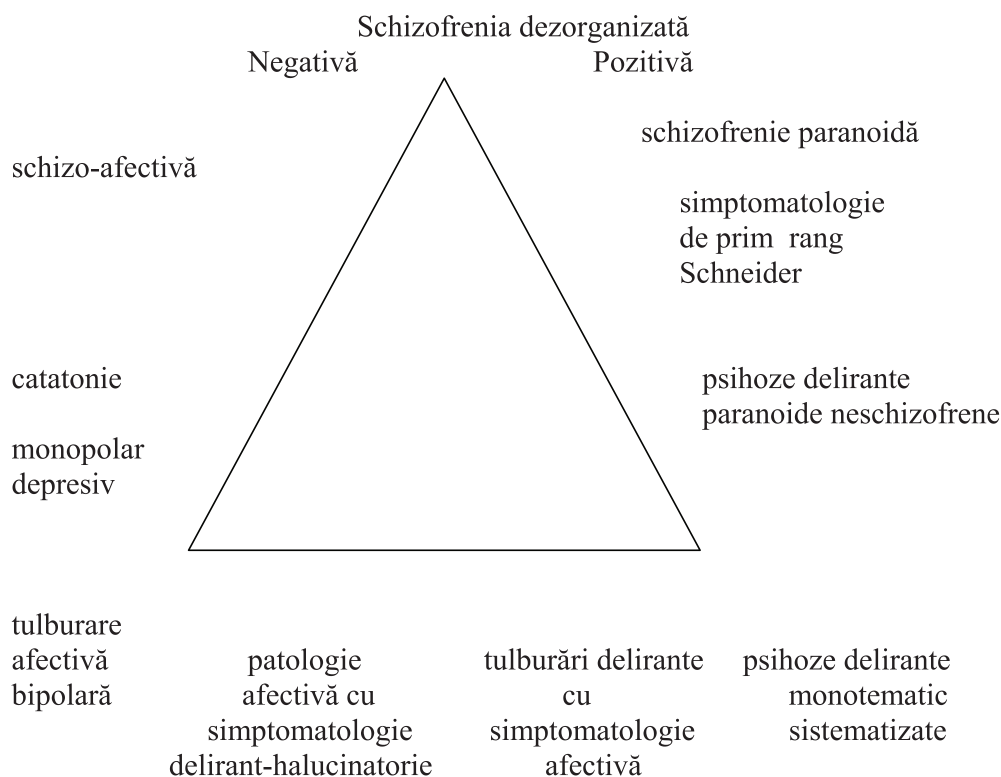
schizofrenie, şi să se accepte că bipolaritatea clinică standard, în formele sale pronunţate, dar nedelirante, constituie totuşi o psihoză.

Abordarea schizofreniei ca centrată pe un domeniu antropologico-psihopatologic distinct de cel al patologiei afective şi al delirului (halucinator), ridică, desigur, problema caracteristicilor acestui domeniu. El ar putea fi sugerat de patologia negativ dezorganizantă – mai ales dezorganizarea semantică negativă – şi de specificul paranoidiei schizofrene, care alterează structura relaţionării interpersonale pe axa intim-public. Ar putea fi adusă eventual în discuţie o perturbare a funcţiei psihice generale a „coerenţei centrale”, care e alterată şi în autismul Kanner; şi – mai puţin grav – în obsesionalitate (3). Similitudinile de fond ale psihopatologiei în aceste trei zone – autism, obsesionalitate malignă şi schizofrenia dezorganizant negativă – sugerează o deficienţă a sintezei structurate şi ierarhizate a manifestărilor psihice şi a trăirilor. Desigur, o astfel de ipoteză se cere dezvoltată şi testată.

Ajunşi la acest nivel al dezbaterii, problema se mută în direcţia unei clarificări a conceptului de psihoză. În 1995, Andreasen (45) opina că din spectrul schizofren fac parte: schizofrenia nucleară, tulburările schizofreniforme, tulburarea schizotipală, schizofrenia simplă, tulburarea schizo-afectivă şi episoadele maniacale şi depresive cu delir incongruent. Pe de altă parte, Akiskal, în analizele şi comentariile sale privitoare la spectrul bipolar, îl extinde până în zona schizo-bipolar, cu îndreptare ulterioară spre schizofrenie. Este clar, în prezent, că autorii au în vedere intersecţia între spectrul schizofren şi spectrul bipolar. Dar Crow, (30) în clasica sa imagine asupra „continuumului psihotic”, consideră că nu e vorba de o intersecţie, ci de un „nivel” psihotic, cu diverse modele de manifestare. În prezent, interesul pentru circumscriere şi structura „psihozei în general” a crescut foarte mult, iar cercetătorii şi clinicienii nu mai confundă aspectul sau dimensiunea psihotică cu „schizofrenia în general”, aşa cum sugerează indirect glosarul de DSM-IV-TR.

Problema psihozei, a nivelului „instanţei” sau chiar „spectrului” psihotic, necesită un comentariu separat. Oricum, ideea spectrelor maladive, atât a celui afectiv (bipolar), cât şi a celui schizofren – şi, de ce nu, a celui delirant – arată explicit că aceste domenii ale

psihopatologiei se exprimă mult dincolo de ceea ce clinica tradiţională a denumit „psihoză”, delimitând o zonă esenţială şi fundamentală a psihopatologiei, ce se adânceşte în antroplogia generală. Modelul categorial al nosologiei psihiatrice, pe care s-a clădit DSM-III, este inevitabil; şi el va persista, căci aşa se procedează în întreaga medicină. Ameliorările de perspectivă şi tehnică, în abordarea acestui model categorical, aşa cum se străduieşte să facă proiectul DSM-V, orientat spre asimilarea dimensională, sunt necesare şi utile. E important însă să se renunţe la iluzia că tehnicile de circumscriere şi evaluare pot înlocui instanţa modelelor teoretice şi a articulării psihopatologiei de coordonatele trăirilor şi existenţei omului în general. În psihopatologie, empiria şi metodologia sunt fructuoase dacă rămân în bune relaţii cu teoria şi antropologia generală.



Schema I. Polarizarea formelor clinice de psihoză între trei centre ale unor spectre psihopatologice.

Dacă o imagine ca cea din Schema I. ar fi construită în spaţiu tridimensional – e.g. piramida lui Kay – s-ar putea sublinia mai multe combinaţii.

În zonele nucleare s-ar agrega o cazuistică tipică care de obicei nu este foarte frecventă, în raport cu prevalenţa epidemiologică.

Patologia „psihotică” se cere înţeleasă ca un nivel particular în structura psihopatologiei de spectru care se continuă în fiecare pol în direcţia normalităţii, având variante „formale” (de stil) în viaţa curentă şi la marii creatori. Saltul sau „căderea” pe „orbita psihotică” poate fi comparat metaforic cu un „salt cuantic”.

Comentarea spectrelor maladive, inclusiv a celui schizofren, presupune un grad de idealizare, de abstractizare, fiind un construct teoretic.

Bibliografie

1. Lăzărescu M.Noile frontiere ale nosologiei.*Psihiatru.ro* 2010;4:24-27.
2. Vraşti R. DSM-5, riscurile unei sarcini supraevaluate (depăşite) sau o sinteză rapidă asupra lui. *Psihiatru.ro* 2011;1:42-49.
3. Lăzărescu M. *Bazele psihopatologiei clinice*. Bucureşti: Editura Academiei Române, 2010.
4. Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press.
5. Akiskal HS. Towards a new classification of bipolar disorders. In: Vieta E (ed) *Bipolar Disorders. Clinical and Therapeutic Progres*. Madrid: Panamerica, 2002, 185-215.
6. Hollander E. *Obsessive-Compulsive related disorders*. Washington DC: American Psychiatry Press, 1993.
7. Frank E, Rucci P, Cassano GB. On Way Forward for Psychiatric Nomenclature. The Exemple of the Spectrum Project Approach. În: Regies DA, Narrow WE, Kuhl A, Kupfer DJ (eds) *The Conceptual Evolution of DSM-5.* Washington DC:American Psychiatric Publishing, 2011, 37-59.
8. Zubin J, Spring B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *Journ of Abnorm Psychosis*, 1977;88:103-126.
9. Sadler JZ. *Value and psychiatric diagnosis*. Oxford University Press, 2005.
10. Lăzărescu M, Nireştean A. *Tulburările de personalitate*. Iaşi: Editura Polirom, 2007.
11. Ciompi L. The dynamics of complex biological psychological sistem: four fundamental psycho-biological mediators in the long term evolution of schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1989; 155 (5):15-21
12. Lăzărescu M.*Psihopatologie Clinică.* Timişoara: Editura Helicon, 1994.
13. Rutter M. (ed). *Developmental Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press, 1982.
14. Cicchetti D, Cohen DJ. *Developmental Psychopathology*. John Wiley&Sons Inc. vol.1, 2006.
15. Kretschmer E. *La structure du corp et le caractere*. Paris: Ed.Payor, 1930.
16. Kendler KS. Diagnostic approaches to schizotypal personality disorder. A historical perspective. *Schizophrenia Bull* 1985:11:553-583.
17. ICD-10. Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament. Bucureşti: Ed.All (text original publicat în 1992), 1998.

18. Vraşti R. Măsurarea psihozei. Partea a II-a.*Psihiatru.ro* 2009;18 (3):60-65.
19. McKenna PJ.*Schizophrenia and Related Syndromes*. London:Routledge, 2007.
20. Muesser KM, Glynn SM, McGurk SR. Social and vocational impairment. În: Liberman JA, Stroup TS, Perkins DO (eds). *Textbook of schizophrenia*. Washington DC:American Psychiatric Publishing, 2000, 275-288.
21. Baron-Cohen S, Hammer J. Parents of children with Asperger Syndrome: what is the cognitive fenotype? *J Cognitive Neurosci* 1997;9:548-554.
22. Baron-Cohen S. Autism:deficit in psychopathology exist alongside superiority in folk physics. În: Baron-Cohen S, Tager Flusberg H and Cohen D (eds).*Understanding other minds*.Oxford University Press 2000, 73-81.
23. Losh M, Adolphs R, Piven J. The Broad Autism Phenotype. În: Amaral GD, Dawson G, Geschwind DH (eds) *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press, 2011, 457-476.
24. Taylor BP, Hollander E.Comorbid Obsesiv-Compulsive Disorders. In: Amaral GD, Dawson G, Geschwind DH (eds) *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press, 2011, 270-284.
25. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia.*Am Psychol* 1962;17:827-838.
26. Meehl PE. Schizotaxia revised.*Arch Gen Psychiat* 1989;46:935-944.
27. Faraone SV, Grwen AI, Seidman LJ et all. Schizotaxia:clinical implication and new directions for research.*Schizoprenia Bull* 2001;27:1-18.
28. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Insights from Neuroscience for the Concept of Schizotaxia and the Diagnosis of Schizofrenia. În: Phillips KA, Frist MB, Pincus HA (eds).*AdvacingDSM.Dilemas in Psychiatric Diagnosis.* Washington:American Psychiatric Association, 2003, 105-128.
29. Keshovan MS, Gilbert AR, Diwadkar VA. Neurodevelopmental Theories. In Liberman JA, Stroup TS, Perkins DO (eds). *Textbook of schizophrenia*. Washington DC:American Psychiatric Publishing, 2000, 61-84.
30. Crow TJ. Psychotic continuum or Disease Entities? The Critical Impact of Nosology on the Problem of Aetiology. În: Marneros et al (eds).*Psychotic Continuum*. Springer, 1995,151-164.
31. Huber G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen.*Nervenartzt* 1983;54:23-32.
32. Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M. *Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS).* Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1987.

33. Sass LA, Parnas J. Explaining Schizophrenia: The relevance of phenomenology. În: Chung M, Fulford W, Graham G (eds). *Reconceiving Schizophrenia*. Oxford University Press, 2006, 63-96.
34. Raballo A, Lundgren E, Leuci E et al. Self centrality, psychosis and schizotaxia: a conceptual review. *Acta Biomed* 2007:77:33-39.
35. Raballo A, Sceebye D, Parnas J. Looking at Schizophrenia Spectrum through the Prisma of self-disorders. An Empirical Study. *Schizophrenia Bull* 2009;15.
36. Lăzărescu M. Psihopatologia delirului în perspectiva disfuncţiei ierarhice a sinelui (I).*Psihiatru.ro* 2011;24 (1):14-22.
37. McKenna P. Disorders with overevaluated ideas.*Brit J Psychiat* 1984;45:579-585.
38. Freeman D, Bental R, Garety Ph.*Persecutory Delusion*. Oxford University Press, 2008.
39. Munro A. *Delusional Disorder*. Cambridge University Press, 2006.
40. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. *World Health Organisation*. Geneva, 1993.
41. Smith EG, Burke PhR, Grogan JE et al. Psychosis in Major Depression. În: Fuji D, Achmed I. (eds) *The Spectrum of Psychotic Disorders*. Cambridge University Press, 2007.
42. Marneros A, Akiskal H.S. (eds). *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra.* Cambridge University Press, 2007, 299.
43. Marneros A, Pillman F. *Acute and Transient Psychoses*. Cambridge University Press, 2004.
44. Stoica I. *Prodromul în primul episod de psihoză*. Bucureşti: Ed.Infomedica, 2008.
45. Andreasen NC, Flaum M. The Schizophrenia Spectrum: Perspectives from Neuroimaging. În: Marneros A. Andreasen NC, Tsuang MT (eds) *Psychotic Continuum.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer,95-106.
46. Vraşti R. Maturarea psihozei. Partea I. *Psihiatru.ro,* 2009;18:3.

Tulburarea schizoafectivă

Psihoza este un termen general, pentru care lumea, de obicei, foloseşte cuvântul „nebunie”, în psihiatrie, el asociindu-se cu un calificativ care poate preciza evoluţia (acută sau cronică), etiologia (organică sau nu) sau natura (schizofrenă, depresivă sau maniacală). Eforturile teoreticienilor s-au concentrat asupra găsirii unor criterii clare, distinctive, pentru fiecare tip de psihoză. Au fost, astfel, identificate criterii, precum: severitatea tulburărilor, lipsa conştientizării bolii (a „insight-ului”), dificultatea de comunicare a psihoticului, comportamentul de tip autist.

Conceptul de psihoză schizoafectivă s-a desprins din cadrul mai larg al psihozelor atipice. Psihozele atipice erau etichetate ca fiind cele care nu întruneau criterii clare de diagnostic pentru schizofrenie sau pentru o tulburare afectivă. Predecesorul entităţii nosologice considerate actualmente ca fiind tulburare schizoafectivă, este cel descris de Magnan, la sfârşitul sec. XIX, dar care se numea delirant polimorf (1).

Istoric

Aspecte istorice importante în problema patologiei schizoafective sunt:

– intuirea problematicii schizoafective de către Kraepelin;

– denumirea şi circumscrierea tulburării schizoafective de către Kasanin;

– acceptarea entităţii în DSM II-III-IV şi în ICD-10 în apropierea schizofreniei;

– cercetările clinico-evolutive americano-europene (germane), din ultimele trei decenii, care fac diferenţa între episod schizoafectiv şi tulburare schizoafectivă, cu apropierea de patologia afectivă;

– abordarea actuală din perspectiva interferenţei „spectrelor” schizofren şi afectiv, cu implicarea geneticii moleculare.

Comentarea evoluţiei conceptului de tulburare schizoafectivă se corelează strâns cu problema circumscrierii cazului şi a metodologiei de

cercetare. Datele epidemiologice, demografice, etiopatogenice, evolutive şi terapeutice depind de acestea.

După ce Kraepelin recunoaşte că în multe cazuri e dificil de diferenţiat între schizofrenie şi boala maniaco-depresivă, această problemă a rămas în atenţia psihiatrilor. În Germania, K. Schneider (1959) denumeşte aceste cazuri, ce intermediază între cele două boli, „Zwischen-Falle" (2).

Denumirea de tulburare schizoafectivă derivă de la Kasanin, care publică în SUA, în 1933, nouă cazuri pe care le denumeşte astfel, având o serie de caracteristici prin care se diferenţiau de schizofrenia cu prognostic nefavorabil a lui Kraepelin, şi anume: vârsta tânără (între 20 şi 30 de ani), personalitate premorbidă şi funcţionare socială bună, debut acut în contextul stresant al unor evenimente cu încărcătură emoţională crescută, predominarea simptomelor de distorsiune a realităţii cu percepţii false şi absenţa semnelor de pasivitate şi retragere, durata scurtă şi remisiune completă. (3)

Caracterizarea lui Kasanin introduce criterii pentru o cazuistică specială, similară cu cea pe care Langfeld o identifică în 1937, denumind-o „tulburare schizofreniformă", şi pentru care, autorul american recomandă ca tratament psihoterapie de inspiraţie analitică.

În cadrul psihiatriei americane, iniţial, DSM-I (1952) aminteşte în treacăt un subtip de schizofrenie afectivă, iar apoi DSM II (1968) oferă o definiţie scurtă („o mixtură de simptome schizofrene şi o pronunţată elaţie sau depresie") (4, 5). În cursul pregătirii DSM-III, sistemul RDC (pregătit de Spitzer, Endicott, Robins, 1978) încearcă definirea unei entităţi schizoafective acute, separată şi de schizofrenie şi de tulburările afective, în care apar atât simptome afective (depresie/manie), cât şi simptome nucleare de schizofrenie (delir bizar, simptome de prim rang, halucinaţii), simptomele psihotice trebuind să fie prezente cel puţin o săptămână, în afara celor afective; se acceptă un subgrup bipolar şi unul depresiv. Această propunere nu a fost inclusă ca atare în versiunea publicată a DSM-III (1980), care a introdus însă eventualitatea ca episoadele afective să poată avea variante: „aspecte psihotice cu delir congruent şi necongruent". (6) În DSM-III, tabloul clinic, descris de Kasanin, se integrează, în cea mai mare măsură, în categoria „tulburare schizofreniformă". Propunerile

de RDC apar însă oficial în DSM-III R (1987), ca un cadru nosologic distinct de schizofrenie şi tulburările afective, plasat la rubrica „tulburări psihotice neclasificate în altă parte" (7). În DSM-IV (1994), tulburarea schizoafectivă aparţine categoriei „alte categorii psihotice", având, la fel ca în DSM-III-R, un subtip depresiv şi unul maniacal (8).

În ICD-10 (1992), tulburarea schizoafectivă e plasată în acelaşi capitol mare cu schizofrenia şi tulburările psihotice, recunoscându-se atât ca variantă bipolară, cât şi unipolară, dar şi o variantă mixtă. În legătură cu acest ultim subtip, nu există până în prezent cercetări sistematice (9).

Atât în sistemul american DSM, cât şi în cel al OMS-ICD, deşi se vorbeşte de o „tulburare schizoafectivă", se comentează de fapt doar caracteristicile unui episod, neplasând explicit această tulburare nici în modelul evolutiv descris al schizofreniei, nici în cel al tulburărilor afective. Mai exact, nu există nicio definiţie sau circumscriere care să comenteze oficial perspectiva evolutivă a acestei tulburări, în raport cu tulburările afective şi cu cele schizofrene. Acest fapt a stârnit interesul pentru această perspectivă evolutivă. Ea a pretins, însă, noi exigenţe metodologice.

În SUA, încercări de conceptualizare a unei tulburări schizoafective a mai făcut Kant (1940), în mod asemănător cu Kasanin; iar Vaillant, în 1963, a încercat să găsească, în cadrul unei metaanalize, caracteristici clinice comune, în 16 studii efectuate pe subiecţi cu schizofrenie, cu evoluţie favorabilă, „recovered schizophrenes" (10,11,12). El a găsit la acest grup caracteristici similare cu cele ale lui Kasanin, inclusiv prezenţa unei stări depresive.

Mai sistematice au fost cercetările coordonate de Tsuang, la Iowa, care a urmărit evoluţia pe termen lung, 35-40 de ani, a unor cohorte înregistrate între 1939 şi 1944, cuprinzând, în conformitate cu diagnosticul iniţial, cazuri cu manie (100), depresie (225), schizofrenie (200), schizofrenie atipică, în sens de mixturi schizoafective (310). Bilanţul făcut în 1979 şi 1986 a condus la concluzia a 3 subtipuri de tulburări schizo-afective (13).

1. subtipul schizofren, care este strâns legat de schizofrenie;
2. subtipul afectiv, care este strâns legat de tulburările afective;
3. subtipul nediferenţiat, care e distinct de schizofrenie şi de tulburările afective.

În Europa, criteriul orientativ pentru patologia schizoafectivă era conceptul lui K. Schneider de Zwischen Falle, acesta impunându-se mai ales în studiul Neapoli şi studiul Zürich.

Studiul Neapoli a fost coordonat de M. Maj şi s-a centrat pe 72 de pacienţi (33 de bărbaţi / 39 de femei) diagnosticaţi ca schizoafectivi cu ocazia unei evaluări făcute între 1979 şi 1985, analizaţi privitor la episoadele avute retrospectiv şi urmăriţi prospectiv, astfel încât să se totalizeze 10 ani de evoluţie. Cazuistica a fost comparată cu un lot de 72 de pacienţi afectivi (29 înregistraţi cu episod maniacal şi 43 cu episod depresiv), urmăriţi şi ei pentru o perioadă de 10 ani. Nu a existat lot martor de subiecţi cu schizofrenie sau cu tulburare delirantă. În raport cu diagnosticul de debut, grupul de schizoafectivi are o mai mare variabilitate de episoade, un curs polimorf în cadrul căruia apar şi episoadele maniacale şi schizofrene pure, nu doar schizoafectivi. Nu e comentat statutul cazurilor cu episoade afective cu delir incongruent, care nu întrunesc criterii pentru schizoafectiv (14).

Studiul Zürich, coordonat de J. Angst, se bazează pe o cazuistică înregistrată între 1959 şi 1963 şi urmărită prospectiv peste 5 ani. El s-a realizat în colaborare cu centrul din Bonn (prof. Huber), cele două centre având o vastă experienţă în analiza evoluţiei pe termen lung a schizofreniei. Au fost comparaţi 133 de monopolari depresivi, 110 bipolari, 145 de schizoafectivi, 142 de schizofreni. Cercetarea pledează pentru o apropiere mai mare a tulburării schizoafective de tulburările afective, decât de cele bipolare (15).

După publicarea DSM-III, în deceniul al 8-lea a secolului XX, s-a produs un reviriment al interesului privitor la problematica psihozelor funcţionale. DSM-III, deşi a adus multe noutăţi, a ridicat şi multe semne de întrebare. Între acestea se află statutul clinic al tulburării schizo-afective, cel al episoadelor afective psihotice (paranoide) neschizofrene, cel al tulburării schizofreniforme, a psihozelor scurte şi al psihozelor delirante persistente. Noutăţile în terapie şi management au crescut evoluţia pe termen lung al psihozelor, iar doctrina evoluţionistă (Crow) a resuscitat interesul asupra continuumului psihotic. Orientarea cognitivistă punea accentul pe continuumul psihopatologic, fapt ce se opunea convenţiei categoriale a DSM-III.

În acest context s-a constituit un grup de lucru europeano-american, care a organizat simpozioane, a publicat monografii şi proiecte de cercetare, în centrul cărora stătea interferenţa între schizofrenie şi patologia afectivă, văzută din perspectiva spectrului (16, 17).

Aceste lucrări abordează problema legăturilor ce există între psihozele funcţionale, care, totuşi, sunt diferite. Tulburarea schizoafectivă este în centrul dezbaterilor. În prima din sintezele menţionate, N. Andreasen plasează „spectrul schizofren” până la tulburarea schizoafectivă, iar J. Crow propune un spectru psihotic, concept evoluţionist, care se întinde de la monopolarul depresiv, trece prin bipolar şi schizoafectiv şi ajunge la schizofrenie negativă. Toate monografiile publicate de acest grup, în centrul căruia s-a impus A. Marneros, au importanţă pentru tulburarea schizoafectivă (18-25).

În cadrul acestei mişcări europeano-germane, un loc special, din punct de vedere metodologic, îl ocupă studiul asupra tulburării schizoafective, efectuat, la Cologne, de echipa coordonată de Marneros (26).

„Una din cele mai importante chestiuni apărute chiar de la începutul psihiatriei ştiinţifice este: ce fel de boală e aceea care se cere diagnosticată la primul episod drept schizofrenie, dar câteva luni mai târziu, ca episod depresiv sau maniacal, episoade urmate de altele schizo-maniacale sau schizo-depresive? Încă din 1863, Karl Kahlbaum a integrat polimorfismul longitudinal al tulburărilor psihotice într-o variantă pe care o numea „versania typica circularis”. După el, e importantă nu doar simptomatologia din cursul aceluiaşi episod (cros secţională), ci şi cea longitudinală. După 100 ani, Kurt Schneider cerea pentru diagnosticarea tulburărilor schizoafective (Zwischen Falle) nu doar concomitenţa simptomatologiei afective şi schizofrene, ci şi schimbarea longitudinală de la episoade schizofrene la episoade afective şi invers. Bazându-ne pe cercetările noastre longitudinale, noi am definit două tipuri de tulburare schizoafectivă:

a. „Concurentă”, caracterizată prin coincidenţa simptomatologiei schizofrene şi afective în cursul aceluiaşi episod;

b. „Secvenţială”, caracterizată printr-o schimbare longitudinală de la episoade schizofrene la episoade afective şi viceversa.

Studiul Cologne, efectuat între 1986 şi 1989, al lui Marneros et. al, se referă la 291 de pacienţi, dintre care:

– 97 cu schizofrenie, evoluţie medie 19,6 ani, care nu au avut episoade afective.

– 106 cu tulburări afective bipolare şi monopolare, evoluţie medie 27,9 ani, fără niciun episod de schizofrenie sau episod schizoafectiv.

– 88 de pacienţi cu tulburare schizoafectivă, definiţi prin faptul că de-a lungul evoluţiei au prezentat concurent sau secvenţial atât episoade schizofrene, cât şi maniacale, melancolice şi delirante.

Particularităţile studiului constau în definiţia tulburării schizoafective cu acceptarea prezenţei, în perspectiva secvenţializării, a unor episoade distincte, de tipul: episod schizofren, episod paranoid (delirant neschizofren), episod melancolic, episod maniacal, episod mixt, episod schizo-depresiv care combină concomitent (concurent) simptome depresive cu simptome schizofrene sau paranoide (deci se include şi depresivul cu delir necongruent, dar neschizofren), episod schizo-maniacal şi episod schizo-manic-depresiv (cu aceeaşi includere ca la schizo-depresiv). Tulburarea schizoafectivă e definită astfel: „în cursul tulburării sunt prezente:

a. cel puţin un episod schizo-afectiv (schizo-depresiv, schizo-maniacal, schizo-manic-depresiv mixt, definit mai sus)

sau

b. dacă episodul schizofren (sau ep. paranoid) şi episoadele afective se schimbă unul în altul independent de numărul lor, de secvenţa sau proporţia reprezentată.

c. dacă a. sau b. e prezent, episoade necaracteristice, dacă sunt prezente, nu influenţează diagnosticul.

Această delimitare este cea mai explicită şi cea mai largă din toate studiile referitoare la patologia schizoafectivă."

Investigarea longitudinală a cazurilor monomorfe (care au, de-a lungul multor ani, acelaşi tip de episod) şi polimorfe (care au variate tipuri de episoade), a arătat pentru tulburările schizoafective, urmărite timp de 25 de ani, următoarele rezultate (Studiul „Cologne"):

1. Cele mai multe tulburări schizoafective (70,3%) au fost polimorfe, adică de-a lungul evoluţiei, a apărut mai mult decât un tip de episod: schizofren, schizo-depresiv, schizo-maniacal, maniacal, depresiv sau mixt.

2. Indiferent de tipul episodului iniţial, orice alt tip de episod poate să apară.

3. În majoritatea cazurilor polimorfe, schimbarea se produce cu ocazia celui de-al doilea episod (6,4%).

Un grup special al tulburării schizoafective polimorfe e format din pacienţi care au atât episoade schizo-depresive, cât şi episoade schizo-maniacale şi/sau schizo-mixte, constituindu-se astfel ca tulburare schizoafectivă bipolară. Cercetările au arătat că există un alt grup schizo-monopolar depresiv, iar diferenţele dintre acestea sunt similare cu cele dintre bipolari şi monopolari. Schizo-bipolar prezintă – în studiul „Cologne" – mai multe episoade, o frecvenţă anuală mai mare a episoadelor, mai multe cicluri şi o mai mare frecvenţă anuală a ciclurilor.

Concluzia ar fi că tulburarea schizoafectivă se plasează mai aproape de tulburarea afectivă, decât de schizofrenie.

Studiul Cologne, cu toate meritele sale, lasă deschise o serie de probleme, mai ales în perspectiva subtipologiei evolutive. Rămâne astfel de clarificat statutul cazurilor la care:

– episoadele schizoafective apar după un debut de psihoză scurtă, ca episoade tranzitorii în cursul evoluţiei spre o tulburare bipolară;

– episoadele schizoafective apar după o evoluţie stabilă de 5-10 ani a unei schizofrenii;

– tulburarea afectivă, bipolară şi/sau monopolară evoluează cu episoade afectiv psihotice neschizofrene, la care se adaugă, eventual intermitent, şi episoade schizoafective;

– care e corelaţia între episoadele afective şi simptomatologia dezorganizată şi negativă din schizofrenie? etc.

Ultimii ani schimbă parţial felul în care se pune problema tulburării schizoafective, prin avântul pe care l-a luat conjuncţia dintre abordarea categorială şi dimensională, fapt concretizat în conceptul de spectru maladiv. În consecinţă, ultima monografie, pe care o publică grupul

germano-american, se intitulează *Interferenţe între spectrul schizofren şi cel afectiv*. Ideea de spectru pretinde să se accepte şi manifestările subclinice şi să se ţină seama inclusiv de tulburările şi particularităţile de personalitate, inclusiv temperament – la pacient şi rudele de gradul întâi. Această optică schimbă datele problemei, deoarece, din perspectiva bipolarităţii, de exemplu, intră şi ciclotimia sau temperamentul hipertim. Problema rămâne încă vag definită şi pentru că, dacă spectrul bipolar e destul de bine argumentat şi sistematizat, cel schizofren şi cel monopolar depresiv sunt încă în plină dezbatere. Totuşi, aceasta este direcţia spre care se orientează gândirea şi cercetarea actuală, cea care prezintă DSM-V. Este deschis un amplu şantier de studiu, următorii ani fiind, desigur, doar etape intermediare. Un argument în plus este şi dezbaterea amplă ce se poartă în perspectiva DSM-V, privitor la conceptul de psihoze.

Sinteza dintre orientările doctrinare ale psihopatologiei – cognitiviste, neofenomenologice, neopsihanalitice, developmentale, evoluţioniste – aduce un argument în plus pentru a ne aştepta ca tulburarea schizoafectivă să fie abordată mai amănunţit în anii care vin, mai ales, dat fiind şi progresul actual al geneticii moleculare. Pentru moment, putem face doar un scurt bilanţ al stării de lucru actuale.

Incidenţa şi prevalenţa

În prezent există puţine date pe care ne putem baza pentru estimarea prevalenţei tulburării schizoafective, majoritatea studiilor susţin o prevalenţă mai mică decât cea a schizofreniei. Scully (2004) şi Marneros (2003) au afirmat că prevalenţa pe parcursul vieţii a tulburării schizoafective variază între 0,2% şi 1,1% mm. Într-un studiu mai recent efectuat pe subiecţi dispensarizaţi în ambulator, au fost raportate rate aproape identice pentru tulburare schizoafectivă şi schizofrenie (Benabarre et al, 2001) (27).

Tulburarea schizoafectivă pare să aibă o frecvenţă scăzută în cadrul psihozelor debutate în perioada copilăriei şi în adolescenţă (Werry si colab., 1991) (28). Comorbiditatea cu dizabilitate intelectuală, consum de droguri sau abuz de substanţe medicamentoase asociate acestei

categorii de vârstă (Malla şi colab., 2000) ar putea face ca diagnosticul să fie mai greu de apreciat, acest aspect reflectându-se asupra prevalenţei şi incidenţei acestei boli (29).

Datele furnizate de literatura de specialitate asupra prevalenţei şi incidenţei bolii sugerează că tulburarea schizoafectivă are aceeaşi prevalenţă cu schizofrenia şi o prevalenţă mai mică decât tulburarea afectivă bipolară.

Vârsta de debut

Tulburarea schizoafectivă are o paletă foarte largă pentru vârsta de debut (Del Rio Vega and Ayuso-Gutierrez, 1990). (30) Marneros şi colaboratorii au realizat un studiu prospectiv despre care am vorbit în istoric şi care a cuprins aproximativ 900 de persoane cu schizofrenie, tulburare afectivă sau tulburare schizoafectivă. Aproximativ o treime din pacienţii cu tulburare schizoafectivă au avut vârsta de debut cuprinsă între 25 şi 35 de ani, o treime înainte de 25 de ani (similar cu media de debut pentru schizofrenie în cadrul acestui studiu) şi o altă treime după vârsta de 35 de ani (similar cu vârsta de debut pentru tulburare afectivă bipolară, în cadrul acestui studiu).

Angst şi Preisig (1995) au observat vârste mai tinere de debut pentru tulburarea schizoafectivă (31). În mod similar, Dell'Osso şi colegii (1993) au observat o vârstă scăzută de debut în rândul subiecţilor adulţi cu tulburare schizoafectivă. Deşi debutul pediatric al tulburării schizoafective este neobişnuit, vârsta, la care se pare că apare boala este asemănătoare cu cea a schizofreniei şi a tulburării bipolare – aproximativ la 14 ani – (Werry et al, 1991).

Studiile clinice disponibile în prezent sugerează că vârsta medie de debut pentru tulburarea schizoafectivă este situată între media dintre debutul tulburărilor afective şi cea a schizofreniei.

Repartiţia pe sexe

Marneros şi colaboratorii (1990) afirmă că două treimi dintre persoanele cu tulburare schizoafectivă sunt femei, observaţie repetată şi în alte studii (Angst et al, 1980; Marneros et al, 1990; Lenz et al 1991). Dacă luăm în considerare că tulburările la nivel emoţional sunt

mai frecvente în rândul femeilor (Cohen, 2003), atunci nu ar trebui să fie surprinzătoare o frecvenţă mai mare a tulburării schizoafective printre acestea (32).

Criterii clinice actuale

DSM-IV-TR (APA 2000) introduce tulburarea schizoafectivă la secţiunea „Schizofrenia şi alte tulburări psihotice”, afirmându-se că este o perturbare în care un episod afectiv şi simptome caracteristice schizofreniei apar împreună şi sunt precedate sau sunt urmate de cel puţin două săptămâni de idei delirante sau de halucinaţii, fără să existe simptome afective notabile (33).

Ca şi subtipuri, s-au descris două:

1. tip bipolar – se include un episod maniacal sau mixt;
2. tip depresiv – se includ numai episoade depresive.

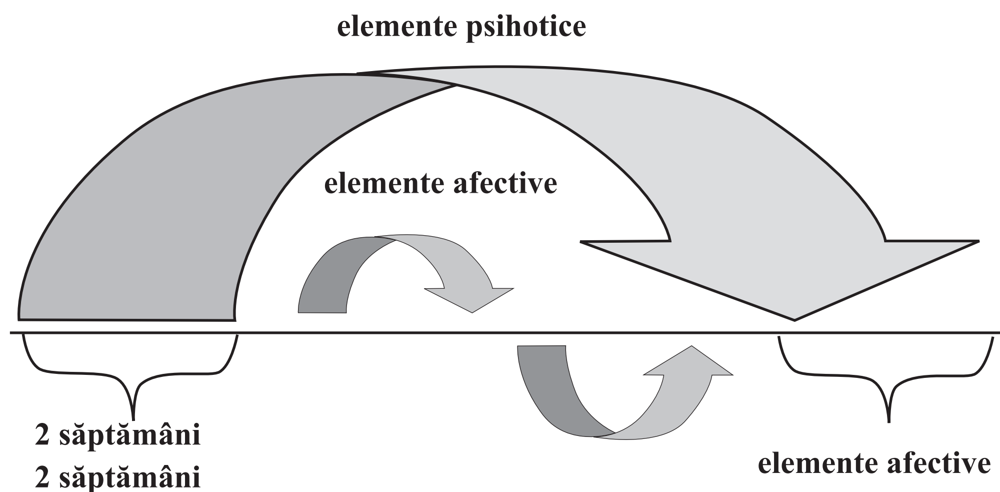


Fig. 1. Tulburarea schizoafectivă – perspectiva DSM IV TR

ICD-10 (WHO, 1991) plasează tulburarea schizoafectivă în cadrul grupului F20-F29 (schizofrenia, tulburarea schizotipală şi tulburarea delirantă). Decizia de includere în acest grup a fost luată ţinându-se cont de rezultatele obţinute la nivelul trial-urilor clinice până în 1987 şi de comentariile existente până la acea dată în plan internaţional. Este clar că

în acel moment a existat o puternică tradiţie clinică a ideii de includere a lor în cadrul schizofreniei şi a tulburărilor delirante. Criteriile descrise pentru tulburarea schizoafectivă sunt următoarele:

1. trebuie să existe simptomatologie clinică de schizofrenie, dar şi simptome de serie afectivă, care să fie prezente simultan sau fiecare să predomine câteva zile în cadrul aceluiaşi episod;

2. nu se îndeplinesc criteriile de schizofrenie sau de tulburare afectivă, adică de episod maniacal sau depresiv.

De asemenea, în ICD-10 se descriu cinci subcategorii de tulburare schizoafectivă:

1. tulburare schizoafectivă tip maniacal;
2. tulburare schizoafectivă tip depresiv;
3. tulburare schizoafectivă tip mixt;
4. alte tipuri de tulburare schizoafectivă;
5. tulburare schizoafectivă nespecificată.

ICD-10 defineşte trei subtipuri: maniacal, depresiv şi mixt, bazându-se mai degrabă pe cel mai recent episod, decât pe evoluţia longitudinală. Caracteristicele clinice sunt următoarele:

1. Episod schizo-maniacal, ce se caracterizează clinic prin prezenţa, atât a simptomelor de schizofrenie, cât şi a celor de manie, adică a unei dispoziţii elevate, stimă de sine crescută, energie crescută, idei delirante de grandoare, referinţă sau prejudiciu, fenomene de transparenţă – influenţă, halucinaţii auditive.

2. Episod schizo-depresiv, ce se caracterizează clinic prin prezenţa, atât a simptomelor de schizofrenie, cât şi a celor de depresie, adică a unei dispoziţii deprimate, pierderea energiei, sentimente de inutilitate, incapacitate şi vinovăţie, tulburări de somn, idei delirante de prejudiciu, fenomene de transparenţă–influenţă, halucinaţii auditive.

3. Episod schizo-mixt, ce se caracterizează clinic prin prezenţa, atât a simptomelor de schizofrenie, cât şi a celor de stare mixtă, adică a unei dispoziţii depresive, însotiţe de energie crescută şi logoree sau a unei dispoziţii exaltate, însoţite de pierderea energiei şi a libidoului, la ambele tipuri de simptomatologie regăsindu-se idei delirante cu conţinut bizar, halucinaţii auditive sau fenomene de transparenţă–influenţă.

1-2 elemente caracteristice schizofreniei

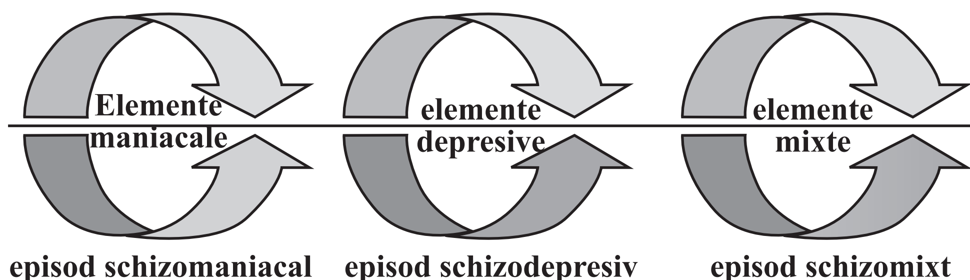


Fig. 2. Tulburarea schizoafectivă – perspectiva ICD-10

Mai multe episoade, descrise mai sus, formează tulburarea schizoafectivă, care se caracterizează printr-o mare heterogenitate clinică, dar şi evolutivă. Heterogenitatea clinică este comentată din două mari perspective: cea dimensională şi cea categorială. Perspectiva dimensională descrie simptomele ţinând cont de o serie de dimensiuni de bază, fără să includă pacientul într-o anumită categorie. Abordarea categorială este proprie modelului medical, pacienţii fiind incluşi într-o anumită categorie de diagnostic pe baza simptomatologiei sau pe baza etiologiei, dar ţinând cont şi de evoluţia bolii (54).

Heterogenitatea evolutivă este analizată cu ajutorul studiilor longitudinale prospective, dar şi retrospective, care arată o mare variabilitate evolutivă, adică, în cursul evoluţiei unui pacient, simptomatologia episoadelor poate fi variată, trecând prin mai multe tipuri de episoade, ce se pot repeta sau nu; de asemenea, diagnosticul de boală se poate schimba, în majoritatea cazurilor, o dată (de ex., din schizofrenie în tulburare schizoafectivă), dar se poate şi de mai multe ori (de ex. din schizofrenie în tulburare schizoafectivă şi, ulterior, în tulburare bipolară).

În evoluţia longitudinală a tulburării schizoafective pot exista mai multe tipuri de episoade, ca, de exemplu, episoade pur afective sau episoade de schizofrenie, posibilitatea combinării lor fiind foarte variată.

Putem avea una din următoarele situaţii:

1. toate episoadele de model schizoafectiv;
2. o parte din episoade de tip schizofren, iar o altă parte de tip schizoafectiv;
3. o parte din episoade de tip afectiv, iar o altă parte de tip schizoafectiv;
4. o parte din episoade care îndeplinesc criteriile pentru tulburarea psihotică acută şi tranzitorie sau pentru tulburarea delirantă persistentă, iar o altă parte de episoade de tip schizoafectiv;
5. o parte din episoade de tip schizoafectiv, o altă parte de tip schizofren şi o parte de tip afectiv.

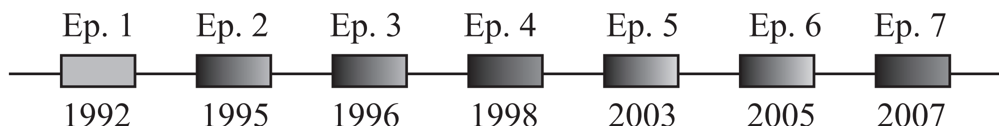
Este important de precizat că, în cazurile în care apar episoade schizoafective, alături de episoade de schizofrenie sau episoade afective, pentru ca diagnosticul să fie de tulburare schizoafectivă, episoadele schizoafective trebuie să predomine. Bineînţeles că pot exista şi alte combinaţii, întrebarea care se ridică este cum încadrăm, ca şi diagnostic, aceste cazuri, sau mai bine zis „Unde?”. Putem vorbi, oare, de un „continuum psihotic”?

În majoritatea cercetărilor existente până în prezent, circumscrierea noţiunii de episod schizoafectiv, dar şi a celei de tulburare schizoafectivă, nu este foarte clar definită, această circumscriere diferind de la o cercetare la alta şi fiind lăsată la alegerea cercetătorilor, criteriile de includere a pacienţilor cu diagnostic de tulburare schizoafectivă diferind foarte mult de la un studiu la altul. Din motivele descrise mai sus, este foarte important ca abordarea tulburării schizoafective, dar şi cea a fiecărui episod să fie atât categorială, cât şi dimensională, pentru a putea înţelege mai bine această patologie.

Pentru evidenţierea heterogenităţii acestei tulburări, exemplificăm câteva linii evolutive, ale unor cazuri care au fost analizate în Clinica de Psihiatrie „Eduard Pamfil” Timişoara.

1. **Cazuri care la debut au prezentat alt tip de diagnostic şi la care episoadele schizoafective au apărut după cinci ani de evoluţie**

N. A., 51 ani, sex feminin



Ep.1 Episod psihotic paranoid

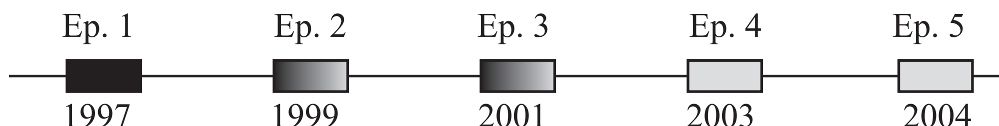
Ep. 2, Ep. 3 Episod paranoid depresiv

Ep. 4, Ep. 7 Tulburare schizoafectivă. Episod schizo-depresiv

Ep. 5, Ep. 6 Tulburare schizoafectivă. Episod schizo-maniacal

2. Cazuri care au prezentat la debut un diagnostic de schizofrenie, ulterior au avut episoade schizoafective, iar în prezent sunt cu diagnostic de Tulburare afectivă bipolară.

C. D., 48 de ani, sex masculin



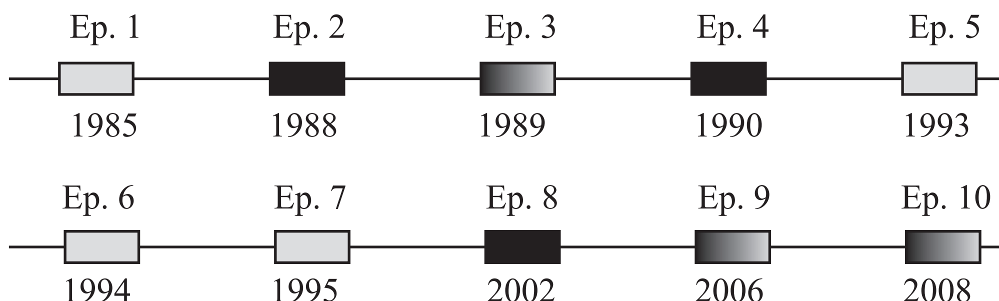
Ep.1 Schizofrenie paranoidă

Ep. 2, Ep. 3 Tulburare schizoafectivă. Episod schizo-maniacal

Ep. 4, Ep. 5 Tulburare afectivă bipolară. Episod maniacal cu simptome psihotice

3. Cazuri care au prezentat interferenţe între episoadele schizofrene, schizoafective şi afective.

T.G., 43 de ani, sex masculin



Ep. 1, Ep. 5, Ep.6, Ep.7 Tulburare afectivă bipolară. Episod maniacal cu simptome psihotice

Ep.2, Ep.4, Ep.8 Schizofrenie paranoidă

Ep.3, Ep. 9, Ep. 10 Tulburare schizoafectivă. Episod schizo-maniacal

Începând cu anul 1985, s-a organizat în Clinica Psihiatrică din Timişoara un Registru de Cazuri, în care au fost înregistrate cazurile noi de psihoză endogenă internate. Înregistrările au durat până în 2004, totalizând 1621 cazuri. Acest lot a beneficiat de diagnosticul de psihoză, în conformitate cu ICD 9 şi apoi ICD 10 (versiunea pentru cercetare), evaluarea simptomatologiei făcându-se în conformitate cu PSE-9 şi apoi PSE-10 (asimilat în SCAN, instrumentul oficial de definire a simptomelor pentru ICD 10). Cazurile au trecut în dispensarizare, adunându-se documente la fiecare reinternare. S-au făcut bilanţuri periodice şi cercetări pe cazuistică selecţionată. Echipa de cercetare, coordonată din Clinică, a rămas constantă la baza ei până în prezent. Evaluări şi investigaţii pe parcurs au fost făcute de cercetători afiliaţi. Echipa de cercetare a beneficiat de colaborarea completă din partea medicilor din reţea, ambulator şi spitale, medici care s-au format iniţial în Clinică, cunoscând metodologia utilizată.

Bilanţul global din 1999

Acesta s-a efectuat în cursul înregistrărilor cazuisticii. Datele au fost analizate în două subloturi. (34)

} Lot A cu durată medie de catamneză 13 ani – 190 cazuri.

} Lot B cu durată medie de catamneză 7 ani – 257 cazuri.

S-a comparat diagnosticul de la primul episod, aşa cum s-a profilat el în primul an cu diagnosticul de la evaluare. Rezultatele obţinute au fost cele din tabelul de mai jos.

Concluziile acestei prime analize au fost:

} Diagnosticul la primul episod de psihoză este doar parţial predictiv pentru tipul de boală ce se diagnostichează după 7 şi 13 ani.

} Diagnosticul cel mai stabil e cel de schizofrenie, iar cel mai puţin stabil este cel de psihoză scurtă.

} Pe măsura trecerii timpului, creşte ponderea diagnosticului de tulburare schizoafectivă şi scade uşor cea a diagnosticului de schizofrenie.

Diagnosticul de episod la debut	**Lotul A**									**Lotul B**								
	Nr. Cazuri	Shizofernie	Schizoferniform	Schizoafectiv	Delirant persistent	Psihoze scurte	Bipolar	Monopolar depresiv	Depresiv paranoid	**Nr. Cazuri**	Shizofernie	Schizofreniform	Schizoafectiv	Delirant persistent	Psihoze scurte	Bipolar	Monopolar depresiv	depresiv paranoid
Schizofrenie	**64**	42		22						**58**	39		14					
Schizofreniform	**18**	9	5	3				1		**20**	3	13	2			1	1	
Psihoze delirante persistente	**21**	6			13		1	1		**36**	8			24		4		
Psihoze scurte	**42**	7		5	14	4	5	6	1	**54**	15		5	24		7	3	
Manie cu delir incongruent	**7**	1		3		3				**9**			2			7		
Manie bipolară	**15**						14			**22**			1			21		
Depresie cu delir incongruent	**10**						2	5	1	**26**	1		1	4		3	13	4
Depresie	**12**					2	2	8		**35**			2			5	28	

} Tulburarea bipolară poate debuta cu o gamă variată de diagnostice la primul episod.

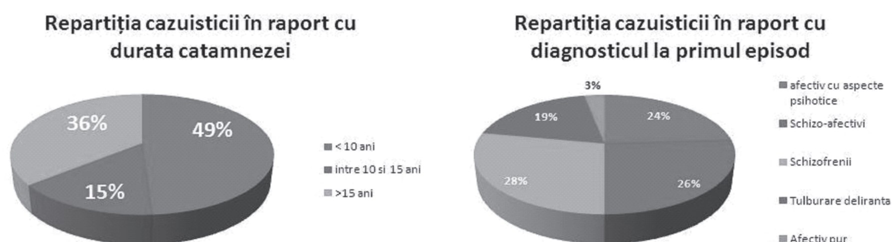
} Mania cu delir incongruent rămâne un diagnostic mai stabil decât depresia paranoidă.

} Diagnosticul de tulburare delirantă persistentă este un diagnostic valid, distinct de schizofrenie şi întreţesut frecvent cu depresia.

Un alt studiu a inclus 59 de cazuri, cu evoluţie de peste 10 ani, analizându-se evoluţia diagnosticului la 5 ani, apoi la 10 ani (35).

Un alt studiu a fost realizat pe 93 de cazuri, care au avut o evoluţie mai lungă de 10 ani şi, care, în ultimii 5 ani, au avut un diagnostic stabil de tulburare schizoafectivă. Se poate observa că, la debut, doar 26% au avut diagnostic de tulburare schizoafectivă, restul având alte diagnostice (36).

Dg. Iniţial	**Diagnosticul la 5 ani**	**Evoluţia diagnosticului până la 10 ani**
19 – schizofrenie 7 – psihoze scurte 1 – episod maniacal 1 – episod depresiv paranoid 2 – psihoză post-partum	Schizofrenie = 50	7 – schizo-afectiv 1 – bipolar 10 – *păstrează diagnosticul*
4 – schizofrenie 1 – depresie delirantă	Schizo-afectivi = 5 cazuri	1 – schizofren 4 – *păstrează diagnosticul*
6 – manie 2 – depresie 1 – psihoză scurtă 1 – psihoză post-partum	Bipolar = 10 cazuri	1 – schizo-afectiv 9 – *păstrează diagnosticul*
7 – psihoză delirantă persistentă 2 – psihoză scurtă 1 – psihoză post-partum	Psihoză delirantă persistentă = 10 cazuri	1 – schizofrenie 1 – schizo-afectiv 2 – depresie paranoidă 6 – *păstrează diagnosticul*
4 – depresie paranoidă	Depresie paranoidă =5 cazuri	4 – *păstrează diagnosticul*



În spiritul abordării patologiei schizoafective de către Marneros, mai putem menţiona o analiză efectuată în 2008, în care au fost incluse 37 de cazuri, ce au avut un diagnostic iniţial de schizofrenie, diagnostic ce s-a menţinut cel puţin 3 ani. Evoluţia ulterioară a condus spre un diagnostic de tulburare bipolară care a rămas stabil cel puţin 5 ani. Cel mai frecvent,

schimbarea s-a produs în primii 5 -10 ani de evoluţie, trecerea făcându-se prin intermediul unor episoade schizoafective. Există şi cazuri la care schimbarea s-a produs după 10 ani.

În concluzie, putem spune că tulburarea schizoafectivă apare frecvent pe parcursul evoluţiei, de obicei la cazuri care debutează psihotic, mai caracteristic după 5-10 ani de la primul episod psihotic. Uneori, trecerea se face în continuare către tulburare bipolară. Nu am evidenţiat cazuri în care să se producă trecerea de la tulburare bipolară către schizofrenie.

Stabilitatea diagnosticului

Fiabilitatea şi stabilitatea diagnosticului de tulburare schizoafectivă au fost analizate de mai multe studii clinice. Maj şi colaboratorii (2000) au intervievat, independent, 150 de subiecţi, cu ajutorul a doi psihiatri diagnosticieni, revizuind apoi fiabilitatea pentru elemente individuale ale criteriilor DSM-IV de tulburare schizoafectivă şi de tulburarea afectivă. Ei au raportat scoruri mai mici pentru tulburarea schizoafectivă, atunci când a fost comparată cu scorurile pentru diagnosticele de manie şi depresie (37).

În mod similar, Schwartz şi colaboratorii (2000) au raportat o stabilitate diagnostică relativ mare, după o reevaluare la 6 şi la 24 de luni, a subiecţilor cu diagnostic de schizofrenie (92%), tulburare afectivă bipolară (83%), depresie majoră (74%) şi o stabilitate diagnostică relativ scăzută pentru subiecţii cu psihoză nespecificată (44%), tulburare schizoafectivă (36%) şi tulburare psihotică acută şi tranzitorie (27%). În cazul în care schimbarea diagnosticului, la reevaluarea de 24 de luni, a fost necesară, cel mai frecvent diagnostic, pus ulterior, a fost în cadrul spectrului schizofren (38).

Un punct de vedere similar este susţinut de Whaley (2002), printr-un studiu retrospectiv, care evaluează prezenţa elementelor tulburării schizoafective la evaluarea iniţială, precum şi efectul acestor elemente asupra diagnosticului. El a observat că subiecţii, al căror prim episod este de model depresiv, vor avea, probabil, ulterior, un diagnostic de bipolaritate, în timp ce subiecţii, cu un prim episod maniacal, vor avea ulterior, mai probabil, un diagnostic de tulburare schizoafectivă sau tulburare afectivă bipolară.

Cu alte cuvinte, caracteristicile clinice ale primului episod influenţează atribuirea unui diagnostic, în ciuda absenţei datelor longitudinale, necesare pentru a dovedi un astfel de diagnostic (39).

Vollmer-Larsen şi colaboratorii (2006) au evaluat foile de observaţie şi fişele de externare a 59 de pacienţi, având diagnosticul, la externare, de tulburare schizoafectivă, şi au descoperit, utilizând criterii operaţionale, că niciunul dintre pacienţi nu îndeplineau criteriile de diagnostic pentru tulburare schizoafectivă şi că numai 6 dintre pacienţi, posibil, întruneau criteriile ICD-10 pentru tulburarea schizoafectivă. Ei au susţinut ideea că punerea diagnosticului de tulburare schizoafectivă, ca diagnostic psihiatric, se face pe baza stabilităţii sale de-a lungul timpului (40).

Propunerile DSM V

Având în vedere statutul nosologic actual al schizofreniei, tulburării schizoafective şi a tulburărilor afective, DSM-V poate avea mai multe variante de modificare:

• Fără nicio schimbare

• Revizuirea criteriilor de diagnostic

• Menţinerea diagnosticului de schizofrenie, tulburare bipolară şi tulburare depresivă majoră, precum şi mutarea diagnosticului de tulburare schizoafectivă în cadrul lor

• Desfiinţarea categoriilor de tulburări psihotice şi definirea unui spectru psihotic

• Desfiinţarea tuturor categoriilor de diagnostic şi aplicarea modelului dimensional

Pentru tulburarea schizoafectivă, DSM-V propune anumite schimbări:

• Criteriul A nu se modifică, dar pot exista modificări la nivelul criteriilor pentru schizofrenie şi pentru tulburările afective majore.

• Criteriul B se modifică, în sensul că delirul şi halucinaţiile trebuie să fie prezente pentru 2 sau mai multe săptămâni, în absenţa elementelor psihopatologice ale unui episod afectiv major. Practic, se încearcă înlocuirea noţiunii de simptome afective proeminente, care era foarte variat interpretată, cu un termen mai precis definit, termen care să nu aibă multe interpretări.

• Criteriul C se modifică, în sensul definirii mai clare a temporalităţii. Termenul de durată substanţială de timp a fost propus să fie înlocuit cu o definire mai clară, adică peste 30% din durata totală a episodului afectiv.

• Criteriul D nu se modifică.

Termenul de tulburare schizoafectivă cu sigurantă va rămâne, pentru că, practice, reprezintă suprapunerea între psihoză şi tulburările afective, dar probabil cu o altă încadrare nosologică.

Evoluţie

Există câteva studii clinice în care a fost abordată problematica perspectivei longitudinale, studii pe care le vom descrie în continuare.

Primul studiu a fost realizat de către Tsuang MT şi colaboratorii, pe un lot de 685 de subiecţi, care au prezentat un prim episod de psihoză în anii 1934-1944, dar şi un lot de control, format din subiecţi care au avut probleme chirurgicale. Autorii au analizat: parametrii familiali, profesionali şi diagnosticul clinic. Rezultatele au fost următoarele: subiecţii cu patologie chirurgicală au avut o evoluţie mai bună decât cei cu patologie psihiatrică. Subiecţii cu schizofrenie au o evoluţie mai puţin favorabilă decât subiecţii cu tulburări afective. În cadrul acestui studiu, s-a individualizat şi un grup de psihoze cu simptomatologie mixtă, adică schizofrenă şi afectivă. Aceste cazuri au avut o evoluţie mai puţin favorabilă decât cele cu simptome afective şi mai bună decât cele cu schizofrenie.

Un alt studiu a fost cel realizat de Grossman şi colaboratorii, publicat în 1991, studiu de tip prospectiv pe 101 subiecţi cu diagnostic de tulburare schizoafectivă, schizofrenie şi tulburare bipolară, subiecţi care au fost evaluaţi: la internare, la 2 ani şi la 4-5 ani după internare. Parametrii analizaţi au fost: funcţionarea socială, simptomatologia clinică şi numărul de internări. Rezultatele au arătat că tulburarea schizoafectivă prezintă similarităţi, atât cu schizofrenia, cât şi cu tulburarea bipolară. Subiecţii cu tulburare schizoafectivă prezintă o funcţionare globală mai bună, decât cea a subiecţilor cu schizofrenie şi mai redusă decât a celor cu tulburare bipolară. O altă observaţie a fost că predominenţa elementelor psihotice în cadrul episodului de boală ar fi un factor de predicţie pentru o evoluţie mai puţin favorabilă, comparativ cu situaţia în care în tabloul clinic al episodului predomină elementele afective.

Maj M. împreună cu colaboratorii, în perioada 1979-1985, au realizat un studiu numit „Naples”, în care au fost introduse 2 loturi de pacienţi: pacienţi cu tulburare schizoafectivă şi pacienţi cu tulburare afectivă. Lotul de pacienţi schizoafectivi a fost compus din 72 de pacienţi, care au fost raportaţi la Centrul pentru Prevenirea şi Tratarea Tulburărilor Afective de către Departamentul Psihiatric al Universităţii din Napoli, în perioada 1 ianuarie 1979-31 decembrie 1985 şi care au fost înregistraţi cu ocazia primei lor prezentări la Centru, astfel putând fi examinaţi prospectiv pentru cel puţin 3 ani, şi, luând în considerare evaluările prospective şi retrospective, pentru cel puţin 10 ani. Lotul a inclus 33 de bărbaţi şi 39 de femei, cu limita de vârstă, la momentul începerii studiului, cuprinsă între 20 şi 51 ani. Diagnosticul cross-secţional al Centrului de Cercetare al Criteriilor de diagnostic (Research Diagnosis Criteria Centre – RDC) a fost de tulburare schizoafectivă – tip maniacal în 29 din cazuri şi tulburare schizoafectivă – tip depresiv în 43 de cazuri.

Rezultatele au arătat că tulburările definite ca fiind schizoafective, conform criteriilor cross-secţionale de diagnostic, se dovedesc a fi foarte heterogene, atunci când sunt studiate longitudinal şi au o evoluţie polimorfă (cu apariţia a cel puţin trei tipuri diferite de episoade: episoade schizoafective, episoade afective, episoade pur schizofrene). În cursul evoluţiei tulburării diagnosticate cross-secţional ca schizoafectivă, numărul de episoade schizoafective au fost cele mai frecvent întâlnite, urmate fiind de cele pur afective şi de cele pur schizofrene. Studiul „Naples” susţine observaţia, conform căreia, un model frecvent de evoluţie la pacienţii diagnosticaţi cross-secţional, ca fiind schizomaniacali, este spre bipolaritate, cu apariţia unor episoade pur maniacale sau pur depresive. În aceste forme, intervalele dintre episoade sunt, de obicei, lipsite de simptomatologia de schizofrenie reziduală (deşi simptomele afective reziduale pot fi prezente) şi rezultatul nu este diferit faţă de tulburările majore afective pure. La unii pacienţi din acest lot, episoadele schizo-maniacale apar doar sporadic, în cursul unei evoluţii caracterizate prin episoade pur afective: în aceste cazuri, episoadele schizo-maniacale tind să fie mai frecvente timpuriu în cursul evoluţiei bolii, ceea ce este în concordanţă cu punctul de vedere exprimat

de mai mulţi autori (Carlson şi Strober, 1978; Dunner şi Rosenthal, 1979; Ballenger şi colab., 1982; Rosen şi colab., 1983; Joyce, 1984), şi anume, că episoadele maniacale, la tineri, prezintă frecvent elemente psihotice incongruente cu dispoziţia afectivă. Analog cu primul model evolutiv poate fi acela caracterizat prin prezenţa episoadelor schizo-depresive sau depresive simple: în studiul „Napoli”, acest tip de evoluţie a fost observat doar la 4 subiecţi, care nu au prezentat niciun fel de simptomatologie schizofrenă reziduală între episoade şi au avut un scor bun sau intermediar la evaluarea psihosocială.

Celălalt model extrem de evoluţie, a cărei existenţă este, de asemenea, confirmată prin studiul „Naples”, este acela caracterizat prin prezenţa episoadelor schizo-depresive şi a celor pur schizofrene. În acest subtip al tulburărilor schizoafective, frecvenţa simptomelor de schizofrenie reziduală interepisodică este ridicată (54,5% din pacienţi au prezentat simptomul de „retragere” şi 45,4% simptomul de „lipsă de reacţie emoţională adecvată” la ultimele şase prezentări), iar, din punct de vedere al evaluării psihopatologice, cât şi al evaluării psihosociale, rezultatele au fost inferioare subiecţilor cu tulburare bipolară.

Există şi tulburare schizoafectivă cu evoluţie „monomorfă”: cel mai frecvent model este caracterizat de apariţia unor multiple episoade schizo-depresive, în vreme ce apariţia unor multiple episoade schizo-maniacale este mult mai puţin comună şi evoluţia bipolară doar cu episoade schizo-depresive şi schizo-maniacale este foarte rară. Interpretarea acestor modele rămâne una problematică. Un model evolutiv relativ puţin frecvent identificat în studiul „Naples” este acela caracterizat prin apariţia de episoade schizoafective şi de episoade „mixte”, care nu îndeplinesc criteriile RDC pentru tulburările schizoafective (mai ales datorită faptului că numărul de simptome afective nu este suficient pentru a îndeplini criteriul B). Acest model ar putea aparţine liniei de demarcaţie dintre tulburările schizoafective şi tulburarea ciclotimă.

Un alt studiu longitudinal este cel realizat de Marneros, Deister şi Rohde, studiu naturalistic, care a fost denumit „Cologne Study” şi în care au fost analizate 402 cazuri de subiecţi cu diagnostic de schizofrenie, tulburare schizoafectivă şi tulburare afectivă, pe o perioadă de 25 de ani.

Rezultatele au arătat că tulburarea schizoafectivă are:

1. o poziţie intermediară între schizofrenie şi tulburările afective (la nivel de funcţionare premorbidă, funcţionare socială, familială, evoluţie şi prognostic);

2. o legătură mai puternică cu tulburările afective;

3. are două subtipuri: unipolară şi bipolară.

Tratament

În prezent, paleta terapeutică este foarte complexă şi cuprinde următoarele obiective:

1. tratamentul episodului acut (fie că este vorba despre primul episod sau despre o recădere);

2. prevenirea recăderilor;

3. reabilitarea şi creşterea calităţii vieţii pacientului.

Pentru realizarea acestor obiective, există strategii farmacologice şi psihosociale, care trebuie să ţină cont de tipul de episod care trebuie tratat adică: schizo-depresiv, schizo-maniacal sau schizo-mixt. Principalele medicamente care se administrează sunt neurolepticele atipice, dintre care amintim: olanzapina (10-20 mg/zi), quetiapina (600-800 mg/zi) şi aripiprazol (15-30 mg/zi). Dozele sunt mai ridicate în faza acută, ulterior stabilindu-se doze mai mici de întreţinere, pentru o perioadă mai lungă de timp. Durata tratamentului diferă, în funcţie de numărul de episoade: după un prim episod schizo-afectiv – este de 2 ani; după al doilea episod – 5 ani; iar după al treilea episod – toată viaţa.

O altă categorie de medicamente utilizate sunt stabilizatorii afectivi: sărurile de litiu (250-500 mg/zi, în funcţie de valorile litemiei), carbamazepina (600 mg/zi) şi valproatul de sodiu (20 mg/kg corp). Sărurile de litiu, în prezent, la noi în ţară, se utilizează foarte puţin, cel mai frecvent folosindu-se celelalte două.

În plan internaţional există puţine studii clinice efectuate pe subiecţii cu diagnosticul de tulburare schizo-afectivă:

• Baethge et al (2004) au subliniat că administrarea de stabilizatori afectivi (litiu, carbamazepină) este mai utilă la subiecţii cu predominenţa în tabloul clinic, a simptomatologiei afective, iar administrarea medicaţiei

neuroleptice (clozapină) este mai importantă la subiecţii cu predominenţă a simptomatologiei psihotice (41).

• Davis and Chen (2004) au stabilit că dozele minime de medicaţie antipsihotică, care trebuie administrate, sunt: olanzapină= 16 mg, risperidonă= 4 mg, ziprasidonă= 120 mg, aripiprazole= 10 mg, clozapine= 400 mg, haloperidol= 3,3 mg (42).

• Harvey et al (2004) au realizat un studiu comparativ, pentru o perioadă de 6 săptămâni, între un lot de subiecţi cu tulburare schizoafectivă şi unul cu schizofrenie, la care s-au administrat olanzapină şi ziprasidonă, demonstrându-se eficienţa lor pe funcţia cognitivă (43, 44).

• Caruso C.M. et al (2009) au realizat un studiu pe subiecţi (617) cu diagnostic de tulburare schizoafectivă, la care s-a administrat paliperidonă, singură sau în combinaţie cu antidepresive/stabilizatori afectivi. În cadrul acestui proiect a participat şi ţara noastră. Concluzia a fost următoarea: a existat un răspuns favorabil, atât la subiecţii la care s-a administrat doar paliperidonă, cât şi la cei la care s-a administrat combinaţia cu antidepresiv sau stabilizator afectiv.

Durata tratamentului depinde de mai mulţi factori: răspunsul terapeutic, numărul de episoade, prezenţa efectelor adverse, precum şi de contextul de viaţă în care se află persoana respectivă. Înainte, durata tratamentului depindea foarte mult de numărul de episoade de boală, în sensul că, după primul episod se administra doi ani, după cel de-al doilea episod se administra cinci ani, iar după al treilea episod toată viaţa. În prezent, această perspectivă nu se mai păstrează, tratamentul administrându-se, chiar după un prim episod de boală, mai mulţi ani.

O altă parte a tratamentului este cea reprezentată de intervenţiile psihosociale, care aduc următoarele beneficii: prevenirea recăderii, funcţionare socială mai bună, îmbunătăţirea abilităţilor de relaţionare. Abordările psihosociale depind de nevoile specifice ale fiecărei faze ale bolii, dar şi ale vieţii acestor persoane.

Concluzii

Tulburarea schizoafectivă este, în prezent, cel mai promiţător abordată din perspectiva intersecţiei dintre spectrul schizofren şi cel afectiv. Această abordare are însă o serie de capcane şi ridică câteva probleme.

În prezent, concepţia spectrelor, deşi avansează rapid, e relativ bine controlată şi argumentată doar în câteva domenii, mai precis centrat pe bipolaritate, autism şi tulburarea obsesiv-compulsivă. Ne este, însă, încă neclar dacă depresia monopolară poate fi inclusă la periferia spectrului bipolar sau centrează la rândul său, prin episoadele depresiv-anxioase, un spectru propriu – aşa cum concepe Tyrer, care să se extindă şi asupra distimiei, a tulburărilor de dezadaptare, a celor anxioase şi somatoforme, având la bază tulburările de personalitate din Clusterul C (anankast, dependent, evitant, depresiv), cu temperamentele lor corespunzătoare. Oricum, în prezent se acceptă o variantă de schizo-bipolar, diferită clinico-evolutiv de schizo-monopolar, fiecare din ele apropiindu-se de replica lor neschizofrenă. Această abordare lasă în suspensie cazuri de bipolari şi monopolari cu manifestări psihotice (reacţii delirant-halucinatorii, mai ales necongruent – paranoide), dar neîncadrabile în tulburarea schizoafectivă. Studii comparative între loturi din aceste trei clase sunt necesare, mai ales în perspectiva unei evoluţii pe termen lung.

O altă problemă pe care o ridică comentarea tulburării schizoafetive din perspectiva interferenţei între spectrul afectiv şi cel schizofren, este că aceasta din urmă este încă insuficient delimitată. Există o zonă centrală acceptată, care se întinde de la schizofrenia clar exprimată prin simptome pozitive, negative şi dezorganizante, şi se continuă cu schizotipia, candidatul din normalitate fiind clasica schizotaxie a lui Meehl. Această abordare are însă descoperite flancurile, adică pe de o parte, spectrul autist, care e bine conturat, se întinde în normalitate în zona unui spectru autist lărgit, care cuprinde persoane normale cu caracteristici schizoide şi obsesionale. Se ridică, astfel, într-un fel, problema dacă clasica tulburare de personalitate schizoidă (care a fost invocată încă de Kretschmer, împreună cu cea normală, schizotimia), nu ar realiza o articulaţie între spectrul schizofren şi cel autist. Apoi, se ridică problema locului pe care îl ocupă obsesionalitatea în această schemă. Faptul este, în prezent, abordat din perspectiva perturbării „funcţiei coerenţei centrale”, atât în autism, cât şi în obsesionalitate şi în schizofrenia dezorganizată.

Celălalt flanc vulnerabil al spectrului schizofreniei e constituit de forma paranoidă, care ar trebui să se raporteze la un posibil spectru

delirant, centrat de forma paranoid-senzitivă a paranoiei, în sensul în care problema e studiată în ultimii ani de echipa lui Freeman şi care beneficiază, nu doar de importante studii de psihopatologie (Garety, Benttel), ci şi de importante studii epidemiologice (echipa lui Van Os). Cercetările olandeze şi britanice, care demonstrează continuumul între delirul paranoid (neschizofren) şi convingerile prevalenţiale sau normele de persecuţie, precum şi amploarea trăirilor de tip delirant-halucinator în populaţia generală (între 5 şi 15 %), readuc în discuţie problema continuumului lui Kretschmer. De data aceasta, problema care se pune nu e doar de a accepta delirul paranoid sistematizat ca entitate distinctă de schizofrenie – şi continuumul său cu normalitatea –, ci de a accepta intersecţia acestui „spectru delirant" cu schizofrenia paranoidă, care adaugă la delir şi simptomele de prim rang Schneider, convingerile de supraveghere şi trăirile de referinţă.

Problemele menţionate mai sus, deşi par să complice comentarea tulburării schizoafective, ca rezultând din intersecţia între spectre maladive, pot să simplifice şi să clarifice unele probleme. Astfel, patologia afectivă, bipolară şi monopolară, marcată de delir incongruent, dar fără o simptomatologie clar schizofrenă, ar putea exprima intersecţia între spectrul afectiv şi cel delirant, nemarcat de dezorganizare şi simptomatologie negativă. Apoi, cercetările s-ar putea concentra asupra unor cazuri nucleare, care să fie comparate cu o cazuistică periferică. Astfel, în actuala definiţie a tulburării schizoafective din DSM IV-TR, se cere prezenţa, în afara simptomatologiei afective clar exprimate, a cel puţin două săptămâni continue de manifestare a unui delir halucinator. Dar această simptomatologie delirant-halucinatorie, afirmată fără precizări (de ex., delir bizar, fenomene de prim rang Schneider, pronunţată dezorganizare verbală şi comportamentală, ciclotimie), conduce la o foarte marginală înţelegere a schizofreniei şi, deci, şi a episoadelor schizoafective, ca eventual distincte de episoadele afective delirante neschizofrene.

Abordarea din perspectiva continuumului are, în psihiatrie, şi o altă tradiţie decât cea bazată pe modelul unor spectre independente. De fapt, tulburarea schizoafectivă e inclusă atât la periferia spectrului

bipolar (de către Akiskal), cât şi la periferia celui schizofren (de către Andreasen). Psihiatria americană, ce continuă să se bazeze pe polaritatea dintre schizofrenie şi tulburările afective, obişnuieşte ca, în manuale, să includă în spectrul schizofren toate psihozele neafective: psihozele scurte, psihoza schizofreniformă, psihoza delirantă persistentă (şi cea indusă), psihoza schizoafectivă. O viziune unitară asupra continuumului psihotic a fost lansată, însă, în perspectivă evoluţionistă, în urmă cu 30 de ani, de către Crow. Ideea sa de bază este că psihoza e un preţ plătit de psihismul uman pentru dezvoltarea rapidă a creierului, în ultimii 150 mii de ani, corelată cu dezvoltarea limbajului şi asimetria interemisferică, fapt ce se intrică şi cu diferenţele între creierul masculin şi cel feminin, fiind, în cele din urmă, dependent de cromozomii sexuali.

Deşi laborioasă, perspectiva intersecţiei dintre spectre – considerate ca şi constructe ideale – deschide calea unor cercetări nuanţate în domeniul patologiei schizoafective. Mai ales că, patologia de spectru se extinde şi asupra unor manifestări neclinice. Efortul de a studia subtipuri, ar reprezenta un important pas, după curajul pe care l-au manifestat anterior cei din generaţia lui Marneros, de a accepta tulburarea schizoafectivă secvenţială.

Bibliografie

1. Magnan, Valentin, Bernard P, Brisset, C. *Manuel de Psychiatrie*. 2nd. rev. Paris: Ed.Masson, 1963.
2. Schneider K *Clinical Psychopathology*. New York, NY: Grune & Stratton, 1959.
3. Kasanin J. The acute schizoaffective psychosis. *Am J Psychiat* 1933; 97-12
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM I Washington, DC:American Psychiatric Association, 1952.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM II Washington, DC:American Psychiatric Association,1968.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III TR Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
9. The International Classification of Diseases (ICD-10) – Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, Geneva, WHO, 1993.
10. Kant O. The Evaluation of Prognostic Criteria in Schizophrenia. *J Nerv & Mental Disease* 1944;100 (6): 598-600.
11. Vaillant GE, The natural history of the remitting schizophrenias *Am J Psychiatry* 1963;120:367-376.
12. Vaillant G, Manic-depressive heredity and remission in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1963; 109:746–749.
13. Tsuang M T, Woolson, R F, and Fleming J A Long-term outcome of major psychoses: Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiat* 1979, 36:1295-1301.
14. Maj M, Perris C, An approach to the diagnosis and classification of schizoaffective disorders for research purposes. *Acta Psychiat Scand* 1985; 72 (5): 405–413.

15. Jules Angst, Wilhelm Felder and Balthasar Lohmeyer, Course of Schizoaffective Psychoses: Results of a Followup Study, *Schizophr Bull* 1980; 6 (4): 579-585.
16. Marneros A, Andreasen M C, Tsuang M T (eds). *Psychotic Continuum*, Springer Verlag, 1995.
17. Mund Ch, Sass H, *Für und Wieder die Einheit psychose*. Stuttgart, New York:Georg Thieme, 1992.
18. Marneros A, Tsuang M T (Eds), *Schizoaffective Psychoses*, Springer Verlag, 1986.
19. Marneros A, Tsuang M T (Eds), *Affective and Schizoaffectiv Disorders*, Springer Verlag, 1990.
20. Marneros A, *Schizoaffective Psychosen, Diagnose, Therapie und Prophylaxie*, Springer Berlin Heidelberg, 1989.
21. Marneros A, Andreasen C., Tsuang M.T. (Eds), *Negative Versus Positive Schizophrenia*, Springer Verlag, 1991.
22. Marneros A, Angst J. (EDS) *Bipolar disorders 10 years after manic-depresive insanity*, Kluwer Academic Publishers, 2002.
23. Marneros A, Pilman F, *Acute and Transient Psychoses*, Cambridge University Press, 2004.
24. Marneros A, Goodwin F. (Eds) *Bipolar Disorders – Mixed States. Rapid Cycling and Atypical Forms*, Cambridge University Press, 2002.
25. Marneros A, Akiskal M.S. (Eds), *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*, Cambridge University Press, 2007.
26. Marneros A, Deister A, Rohde A, *Bipolar schizoaffective disorders, in Marneros A., Angst J., Bipolar Disorders, 100 years after manic-depressive insanity*. New York, Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002, pg. 111-126.
27. Benabarre A, Vieta E, Colom F, et al. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiat* 2001;16:167–72.
28. Werry JS, McClellan JM, Chard L. 1991. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1991; 30:457–65.
29. Malla AK, Norman RM, Scholten D. 2000. Predictors of service use and social conditions in patients with psychotic disorders. *Can J Psychiat* 2000;45:269–73.
30. Del Rio Vega JM, Ayuso-Gutierrez JL. 1992. Course of schizoaffective psychosis: further data from a retrospective study. *Acta Psychiat Scand* 1992; 85:328–30.
31. Angst J, Preisig M.Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995; 146:5–16.

32. Cohen LS. 2003. Gender-specific considerations in the treatment of mood disorders in women across the life cycle. *J Clin Psychiat* 2003;64 (15):18–29.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV TR Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
34. Lăzărescu M, Studiu catamnestic al tulburărilor psihotice endogene realizate în Clinica Psihiatrică Timişoara, în Monica Ienciu, Simona Tămăşan, D. Ciumăgeanu et al, *Managementul primului episod de psihoză*, Timişoara: Ed. Promotal, 2001, pg 226-238.
35. Lăzărescu M, Anca Ţuculan, Anca Durla, *Stability over time in the diagnosis of functional psychosis*, Munchen 2009.
36. Lăzărescu M, Roxana-Elena Mihalcea, Dorina Jejeran, Jenica Blajovan, The schizoaffective disorder, a diacronic perspective în *Revista medico-chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti* din Iaşi 2008; 112 (2-3): 144-152.
37. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, et al. 2000. Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder: preliminary data. *J Affect Disord* 2000; 57 (1–3):95–8.
38. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, et al. 2000. Congruence of diagnoses 2 years after a fi rst-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiat* 2000, 57:593–600.
39. Whaley AL. 2002. Symptom clusters in the diagnosis of affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia in African Americans. *J Natl Med Assoc* 2002; 94:313–9.
40. Vollmer-Larsen A, Jacobsen TB, Hemmingsen R, et al. Schizoaffective disorder – the reliability of its clinical diagnostic use. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113:402–7.
41. Baethge C, Gruschka P, Berghofer A, et al. Prophylaxis of schizoaffective disorder with lithium or carbamazepine: outcome after long-term follow-up. *J Affect Disord* 2004; 79 (1–3):43–50.
42. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:192–208.
43. Harvey PD, Napolitano JA, Mao L, et al. Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int J Geriatr Psychiat*,2003; 18:820–9.
44. Harvey PD, Siu CO, Romano S. 2004. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Psychopharmacology, 2004, 172:324–32.

Tulburările psihotice acute şi tranzitorii

Psihozele acute şi tranzitorii, considerate entităţi nosologice diferite de schizofrenie şi tulburările afective, au constituit mult timp motiv de dezbatere, în special în ceea ce priveşte locul lor în nosologia psihiatrică. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a încercat să rezolve această problemă prin crearea, în ICD-10 (1), a categoriei F.23 – Tulburări psihotice acute şi tranzitorii. Formarea acestei categorii reprezintă nu numai încercarea de a defini o astfel de entitate nosologică, ci şi de a integra concepte naţionale diverse, cum ar fi: psihozele cicloide ale psihiatriei germane, bufeul delirant al psihiatriei franceze, psihoza psihogenă reactivă a psihiatriei scandinave, psihoze atipice ale psihiatriei japoneze şi schizofrenia remisă sau cu prognostic bun al psihiatriei americane, într-o singură categorie.

Repere istorice

Existenţa unor psihoze acute cu simptomatologie severă, debut brusc, durată scurtă şi remisiune completă a fost recunoscută de mulţi autori încă din perioada pre-kraepeliană. Relevanţa şi plasarea în cadrul sistemelor de clasificare a fost motiv de controversă, începând cu divizarea propusă de Kraepelin (1893-1899), a aşa-numitelor psihoze endogene sau funcţionale, în grupul „dementia praecox" (schizofrenia) şi grupul „manic-depressive insanity" (tulburări afective) (2). Kraepelin a plasat psihozele acute la grupul tulburărilor afective. Sub denumirea de manie delirantă a descris o simptomatologie psihotică polimorfă, care, după criteriile moderne, este asimilabilă tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii. Reorganizarea psihiatriei, realizată prin clasificarea propusă de Kraepelin şi concepţia lui Bleuler (1911) despre schizofrenie, a anulat oarecum autonomia psihozelor acute scurte. Kraepelin nu le-a acceptat în afara psihozei maniaco-depresive, cu

toate că, mai târziu, a recunoscut existenţa unor psihoze care nu aparţin nici schizofreniei, nici psihozei maniaco-depresive, iar Bleuler le-a integrat procesului schizofren (3). Opoziţie faţă de sistemul dihotomic al lui Kraepelin şi a conceptului despre schizofrenie al lui Bleuler au manifestat atât unii psihiatri germani, cât şi reprezentanţii şcolilor de psihiatrie franceze, scandinave şi japoneze, care au acordat acestor psihoze scurte, cu prognostic bun, locuri diferite în sistemele lor nosologice. Aceste abordări diferite includ: încercarea de a clasifica psihozele acute ca psihoze reactive sau psihogene, de a le considera forme minore sau mai puţin severe de schizofrenie sau să le plaseze la tulburările afective majore (3). Conceptul modern de tulburare psihotică acută şi tranzitorie (ICD-10) şi de tulburare psihotică scurtă (DSM-IV-TR) (4) îşi are principalele rădăcini în conceptele mai vechi de „psihoză cicloidă” a autorilor germani şi de „bufeu delirant” al autorilor francezi.

Conceptul de psihoză cicloidă a fost lansat şi dezvoltat de trei personalităţi marcante ale începutului de secol XX: K. Wernicke (1900), K. Kleist (1924) şi K. Leonhard (1961).

Cei trei autori au descris, în perioade diferite, caracteristicile generale ale acestei patologii psihotice, constând în: prezenţa delirurilor, halucinaţiilor, a oscilaţiilor afective (în special spre manie), caracterul polimorf, durata scurtă a simptomelor, voluţia favorabilă şi aspectul de bipolaritate. De asemenea, au descris diferite forme clinice. Plasarea acestei psihoze în sistemele nosografice a fost diferită. K. Kleist şi K. Leonhard au considerat psihoza cicloidă o entitate distinctă atât de schizofrenie, cât şi de psihoză maniaco-depresivă, iar Wernicke considera că aparţin grupului psihozelor maniaco-depresive (5, 6, 7).

Carlo Perris (1977) a fost cel care, poate, a contribuit cel mai mult la confirmarea şi răspândirea conceptului de psihoză cicloidă în psihiatria internaţională şi a propus criterii operaţionale de diagnostic. A considerat psihoza cicloidă ca o entitate nosologică autonomă, plasată între psihoza maniaco-depresivă şi schizofrenie, apropiată de conceptul francez de bufeu delirant şi de conceptul

japonez de psihoză atipică. A confirmat descrierile lui Leonhard, referitoare la debutul acut sau brusc al simptomatologiei psihotice, aspectul de continuă schimbare a simptomatologiei, evoluţia favorabilă pe termen scurt şi lung (8, 9).

Conceptul de „**bufeu delirant”** a fost lansat de şcoala de psihiatrie franceză şi are o îndelungată istorie. Magnan (1880), inspirat din teoria „degenerării” al lui Morel (1857), a descris sub denumirea de „buffeè délirante des dégénères” o condiţie psihopatologică cu debut brusc, caracterizată prin simptomatologie psihotică polimorfă, labilitate afectivă, elemente confuzionale, cu rezoluţie rapidă şi evoluţie recurentă, care apare la generaţii succesive, în familiile „degenerate”. Magnan considera că multe dintre bolile psihiatrice sunt ereditare, iar predispoziţia pentru aceste boli ar fi indicată de prezenţa unor anormalităţi psihologice şi fizice observabile (stigmatele degenerării). Caracteristic pentru bufeele delirante, după Magnan, ar fi atât recidiva şi repetiţia, cât şi caracterul accidental al declanşării psihozelor. Printre factorii declanşatori a menţionat: pubertatea, menopauza, puerperalitatea, factorii toxico-infecţioşi şi factorii psihosociali (10).

Influenţa lui Magnan a scăzut semnificativ spre sfârşitul vieţii sale şi multe dintre ideile lui, inclusiv conceptul de bufeu delirant, au fost criticate şi abandonate.

H. Ey (1954) a relansat conceptul de bufeu delirant, preluând descrierile princeps ale lui Magnan şi a fixat, pentru mult timp, forma şi semiologia acesteia. A considerat bufeul delirant o tulburare mentală independentă, patologie a conştienţei aparţinând nivelului intermediar al destructurării acesteia, plasată între crizele maniaco-depresive şi stările confuzo-onirice profunde (10).

În clasificările actuale ale tulburărilor mentale, bufeul delirant şi psihoza cicloidă apar ca principale sinonime pentru tulburările psihotice acute şi tranzitorii (ICD-10) şi tulburările psihotice scurte (DSM-IV-TR).

Psihozele reactive sau psihogene sunt, de asemenea, printre sinonimele date de ICD-10 pentru tulburările psihotice acute şi tranzitorii. Conceptul de psihoză reactivă sau psihogenă are o tradiţie

veche în psihiatria scandinavă. Prima monografie pe această temă a aparţinut lui Wimmer A., fost profesor la Universitatea din Copenhaga, în perioada 1921-1937. A. Wimmer, influenţat de patologia reacţională şi comprehensivă al lui Jaspers (1911), descrie psihozele psihogene ca fiind psihoze clinic independente,, având ca trăsături importante: terenul predispozant şi declanşarea stării psihotice de traume psihice. Atât forma, cât şi conţinutul psihozei ar fi mai mult sau mai puţin determinate direct şi comprehensibil de factorii precipitanţi (11, 12). Cu toate că psihozele reactive nu au fost acceptate pe deplin de şcoala engleză şi americană de psihiatrie, totuşi, în DSM-III (1980) a fost introdusă categoria de psihoză reactivă scurtă, care însă, în DSM-IV, nu mai apare, fiind înlocuită cu tulburare psihotică scurtă. Atât în DSM-IV-TR, cât şi în ICD-10, prezenţa stresorului marcant poate fi cotată opţional, aspect ce sugerează relaţia istorică a tulburării psihotice scurte cu psihoza reactivă a psihiatrilor scandinavi.

Psihoza atipică este, în principal, un concept japonez, lansat de Mitsuda, în 1941, iniţial sub denumirea de „psihoza lui Mitsuda”, iar mai târziu sub denumirea de psihoză atipică. Descrierile psihozei atipice, făcute de Mitsuda şi, apoi, de Kurosawa (în 1961), arată marcate asemănări cu psihoza cicloidă, dar şi cu bufeul delirant, fiind considerată patologie a conştienţei. De asemenea, au fost remarcate unele asemănări cu psihozele epileptice, aspect care nu a fost agreat de alte şcoli de psihiatrie. Autorii japonezi consideră psihoza atipică o entitate nosologică separată, atât de schizofrenie, de tulburările afective, cât şi de psihozele epileptice (13).

Termenul de psihoză atipică nu a fost folosit numai de psihiatri japonezi, ci şi de alţi autori, pentru a caracteriza diferite stări psihotice care nu se încadrau în clasica dihotomie kraepeliană. În DSM-III-R, psihozele atipice au fost folosite ca sinonime pentru categoria reziduală de tulburări psihotice nespecificate. Fiind considerată categorie reziduală şi, în consecinţă, nedefinind o entitate nosologică, în DSM-IV-TR, termenul de psihoză atipică nu mai este menţionat ca sinonim pentru această categorie.

Epidemiologie

Studii epidemiologice sistematice, referitoare la tulburările psihotice acute şi tranzitorii, sunt foarte puţine şi există mai ales ca parte a unor studii axate pe schizofrenie sau alte tulburări mentale.

Incidenţa şi prevalenţa nu sunt cunoscute cu exactitate, dar în general se consideră că sunt scăzute.

Singh şi colab. (2004) au evaluat toţi pacienţii cu prim episod de psihoză identificaţi de serviciile psihiatrice din Nottingham şi care au fost reevaluaţi după 3 ani. La prima evaluare, 19% din cazuri aveau diagnosticul de tulburare psihotică acută şi tranzitorie. Incidenţa anuală a tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii, raportată de studiul lui Singh, a fost de 3,9/100.000 locuitori la evaluarea iniţială şi de 1,6/100.000 locuitori la a doua evaluare (14).

Perala şi colab. (2007) raportează o prevalenţă life-time estimată la 0.07 %. Studiul a fost efectuat pe un lot naţional reprezentativ (15).

În studiul iniţiat de Sartorius şi colab., în 1995, cu scopul evaluării criteriilor de diagnostic pentru ICD-10-cercetare, realizat în 32 de ţări s-a raportat că din 1186 pacienţi cu diagnostice de tulburări psihotice, 11% au fost diagnosticaţi cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie. Frecvenţa relativ crescută, în comparaţie cu alte studii, a fost explicată de autori prin faptul că au fost incluse şi aşa-zisele ţări în curs de dezvoltare, la care incidenţa tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii pare să fie mai crescută decât în ţările europene sau nord-americane industrializate (16).

Studiile din ţările industrializate indică o frecvenţă mai scăzută a tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii, cuprinsă între 5 şi 10% din toate cazurile cu psihoze non-organice şi non-afective. Frecvenţa tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii este şi mai scăzută, dacă se aplică criteriile mai restrictive, cum sunt cele din DSM-IV-TR. Studiile mai recente epidemiologice nu susţin datele anterioare, referitoare la existenţa unor diferenţe semnificative între incidenţa tulburărilor acute şi tranzitorii în ţările în curs de dezvoltare faţă de cele industrializate (16).

Tulburările psihotice acute şi tranzitorii pot debuta la orice vârstă, vârful de frecvenţă fiind în jurul decadei a treia. Vârsta de debut este mai scăzută la femei.

Majoritatea studiilor menţionează preponderenţa femeilor faţă de bărbaţi. Proporţia de femei raportată în studiul lui Susser (17) este de 57%, în studiul lui Singh (14), de 71,1% şi în studiul lui Marneros, 78,6%. După Marneros, predominenţa semnificativă a femeilor faţă de bărbaţi constituie un argument important în diferenţierea tulburării acute şi tranzitorii de schizofrenie şi de tulburarea schizo-afectivă la care distribuţia pe sexe este egală (16).

Există numeroase studii care au căutat corelaţii între nivelul educaţional scăzut şi bolile psihice. Un studiu epidemiologic, efectuat pe un mare număr de subiecţi, în Finlanda, a arătat că subiecţii care nu au terminat clasele primare la şcoli normale până la vârsta de 14 ani, sunt predispuşi mai târziu la spitalizări pentru diferite tulburări psihiatrice, inclusiv pentru schizofrenie şi tulburări non-schizofrene (Isohanni, 1998) (18). Alte studii nu au confirmat aceste observaţii, cu exceptia schizofreniei. În studiul Halle al lui Marneros (16), nivelul educaţional al pacienţilor cu tulburări psihotice acute şi tranzitorii nu a fost diferit de grupul de subiecţi normali psihic, dar a fost mai crescut faţă de cel al grupului de pacienţi cu schizofrenie.

Datele din literatură menţionează o frecvenţă mai crescută a tulburărilor psihotice acute la subiecţii cu un nivel socio-economic scăzut, de asemenea, la cei care au trăit experienţe de viaţă de tip dezastru natural sau au avut schimbări culturale majore (ex., imigranţii).

Referitor la imigranţi, există numeroase studii care au avut ca obiectiv aspecte de vulnerabilitate, rolul jucat de aculturaţie şi problemele transgeneraţionale în declanşarea tulburărilor psihotice acute (19). Din perspectivă psihodinamică, episodul psihotic acut este plasat la intersecţia traiectoriei de viaţă a unui subiect (cu biografia şi cultura sa) cu un eveniment declanşator. Forma şi evoluţia episodului vor fi determinate în parte de modelele culturale predeterminate. Baubet şi Moro (20) menţionează existenţa cazurilor frecvente cu episoade psihotice acute, cu bun prognostic, care apar în situaţii transculturale. Autorii notează că aceste episoade pot fi, la imigranţi sau la copiii lor, tentative de rearanjare ale identităţii. Temporalitatea acestor tulburări

psihotice acute este variabilă, la unele cazuri apar la scurt timp după imigrare, în alte cazuri apar la distanţă de momentul imigrării sau pot să apară şi la a doua generaţie.

Tabloul clinic

Debutul acut, în sensul dezvoltării în crescendo a unui tablou psihopatologic delirant-halucinator, într-un interval de sub 2 săptămâni, este definitoriu pentru tulburările psihotice acute şi tranzitorii. Debutul poate fi precedat, la unele dintre cazuri, de stări de nelinişte, îngrijorare, retragere socială, insomnie sau de modulări timice prodromale de scurtă durată. La toate cazurile se remarcă însă o ruptură clară între un „înainte" şi un „după".

În perioada de stare caracteristice sunt: delirurile cu teme multiple (persecuţie, otrăvire, posesiune, influenţă, transformare sexuală, referinţă, mistic, bogăţie sau puteri fabuloase, vinovăţie) şi schimbătoare de la o zi la alta. Temele delirante se intrică, se amestecă, se metamorfozează, ca într-o succesiune caleidoscopică de imagini. Pacienţii se pot simţi invadaţi, stăpâniţi şi în comunicare cu forţe supranaturale. Temele extravagante, absurde, uneori puerile, alteori poetice, sunt în general puţin stabile, fără sistematizare şi coeziune. Delirul este trăit ca o experienţă de neînlăturat, se impune subiectului ca şi evenimentele din lumea exterioară, ca revelaţii inedite care induc o convingere imediată, o adeziune absolută la delir.

Halucinaţiile sunt frecvente, mai ales cele auditive, dar sunt prezente şi halucinaţii vizuale foarte vii, halucinaţii haptice, kinestezice şi pseudohalucinaţiile.

Pacientul poate comunica prolix, mai mult sau mai puţin coerent, despre conţinutul delirant-halucinator sau, dimpotrivă, pacientul face doar remarci scurte, în termeni sobri sau pot să apară perioade scurte de mutism. Dispoziţia este constant afectată, pacienţii prezentând o trecere abruptă de la o stare afectivă la alta. Faţă de apariţia bruscă a activităţii halucinator-delirante, apar stări afective corespondente, de scurtă durată, accentuând aspectul polimorf al tabloului clinic. Astfel, pacientul este când expansiv şi exaltat, ca un maniacal, când, dimpotrivă, trăieşte

stări de anxietate sau de depresie profundă, cu ideaţie suicidară şi refuz alimentar, în unele cazuri.

Anxietatea este frecvent prezentă, deseori intensă, dar fluctuantă, pacientul putând să treacă rapid la o stare de fericire şi extaz. Destul de frecvent este menţionată preocuparea pacienţilor cu tema morţii, în sensul îngrijorării şi fricii de moarte sau cu ideea delirantă că una din persoanele apropiate a decedat.

Pot fi prezente grade diferite de denivelare a conştienţei, de la stări confuzionale/subconfuzionale, care se traduc prin orientare aproximativă şi comunicare perturbată, însă la majoritatea pacienţilor rămâne posibilă comunicarea cu alţii, subiecţii fiind suficient de orientaţi şi destul de adaptaţi la ambianţă. În alte cazuri, destructurarea conştienţei apare sub forma unei stări de fascinaţie, dedusă din aerul distant sau absent, detaşarea, atitudinile meditative sau de ascultare ale pacientului.

Insomnia este un simptom frecvent, ca şi tulburările de atenţie şi hipomnezia pentru evenimentele recente.

Tulburările de motilitate sunt de tipul hiperactivitate, fără a fi însoţite de presiunea vorbirii sau de tip stupor akinetic cu mutism.

Comportamentul este neadecvat, bizar, motivat delirant, cum ar fi: comportament inhibat, siderat, agitaţie cu agresivitate, călătorii fără scop, uneori tentative suicidare şi acte medico-legale.

Durata episodului psihotic este scurtă, de la câteva zile la câteva săptămâni. Persistenţa simptomatologiei, peste criteriul timp impus de sistemele de diagnostic şi clasificare actuale, obligă la reconsiderarea diagnosticului.

Personalitatea premorbidă

Cu toate că există numeroase date din literatură, în ceea ce priveşte personalitatea premorbidă în schizofrenie şi tulburările afective, sunt, până în prezent, foarte puţine studii care au evaluat acest aspect la tulburările psihotice acute şi tranzitorii. Opinia faţă de acest subiect este divergentă, unii autori consideră că prevalenţa trăsăturilor particulare şi a tulburărilor de personalitate

găsite la pacienţii cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie, nu diferă de prevalenţa acestora în populaţia generală (16, 21). Alţi autori consideră că tulburările psihotice acute şi tranzitorii apar cu predilecţie la persoanele vulnerabile, care au trăsături precum: labilitate emoţională, impresionabilitate, predispoziţie la reacţii afective disproporţionate sau la subiecţi cu diverse tipuri de tulburări de personalitate (12, 22).

Dintre puţinele studii, care au avut ca obiectiv evaluarea comorbidităţii tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii cu tulburările de personalitate, a fost cel al lui Jorgersen (1996), care a raportat o prevalenţă relativ crescută, de 46%, a tulburărilor de personalitate la lotul de pacienţi studiaţi. În ceea ce priveşte tipul de personalitate, cel mai frecvent a fost tulburarea de personalitate nespecificată, urmată la distanţă de tulburarea de personalitate anxioasă, anankastă, paranoidă, instabil-emoţională şi histrionică (23).

Diagnostic

În clasificarea internaţională a bolilor – ICD-10 tulburările psihotice acute şi tranzitorii sunt divizate în 5 subgrupe diagnostice. Secvenţa diagnostică reflectă ordinea priorităţilor date pentru selecţia trăsăturilor principale, care includ: debut acut, sub 2 săptămâni (trăsătura definitorie pentru întregul grup), prezenţa simptomelor tipice şi stressul acut asociat.

Debutul acut este definit ca o schimbare de la starea non-psihotică la o stare clar psihotică în interval de 2 săptămâni sau mai puţin. Distincţia între debut acut (sub 2 săptămâni) şi abrupt (48 de ore) este recomandată în scop de cercetare şi pentru că unele date susţin ca prognosticul ar fi mai favorabil dacă debutul a fost abrupt.

Prin sindroame tipice se înţelege în primul rând schimbarea rapidă a manifestărilor clinice, denumită polimorfism, şi în al doilea rând, prezenţa sau absenţa simptomelor tipice de schizofrenie.

Menţionarea asocierii cu stresul este făcută în tradiţia psihozelor reactive sau psihogene a şcolii scandinave, în care prezenţa stresului era condiţie definitorie, având rol în patogeneză. În ICD-10, prezenţa stresului nu este decisivă pentru diagnostic, cerându-se doar specificaţia cu sau fără

stres asociat. La varianta cu stres asociat, se face menţiunea ca primul simptom psihotic să fie precedat, cu cel mult 2 săptămâni, de unul sau mai multe evenimente care să fie considerate stresante de majoritatea persoanelor aflate în circumstanţe similare, în spaţiul cultural în discuţie.

Criteriile generale de diagnostic ICD-10 sunt trecute în Tabelul 1.

G1	Prezenţa delirurilor şi halucinaţiilor sau a vorbirii incoerente sau orice combinaţie a acestora, cu debut acut. Intervalul între apariţia primului simptom psihotic şi dezvoltarea tabloului clinic complet să nu depăşească 2 săptămâni.
G2	Dacă sunt prezente stări de perplexitate, preocupările şi neatenţia la conversaţie să nu îndeplinească criteriile pentru denivelarea conştienţei de cauze organice care este specificat F05, criteriul A.
G3	Tulburarea să nu satisfacă criteriile pentru episoadele maniacale (F30) sau depresive (F32) sau de tulburare depresivă recurentă (F33), deşi schimbări emoţionale şi simptome afective individuale pot fi din când în când prezente.
G4	Să nu fie date care să ateste un consum de substanţe psihoactive recent care să întrunească criteriile pentru intoxicaţie (F1x.0), consum nociv (F1x.1), stare de dependenţă (F1x.2) sau de sevraj (F1x.3 şi F1x.4). Totuşi, consumul moderat de alcool sau drog, fără dovada unei intoxicaţii severe, nu va elimina diagnosticul de tulburare psihotică acută.
G5	Trebuie să fie excluse tulburările mentale organice (F00-F09) sau tulburările metabolice care afectează sistemul nervos central. Nu este inclus puerperiumul. Durata tulburării să nu depăşească 3 luni pentru subtipurile F23.0, F23.3 şi F23.8 sau 1 lună pentru subtipurile F23.1, F23.2 (care includ simptomele de schizofrenie).

Tabelul 1. Tulburările psihotice acute şi tranzitorii după ICD-10

Cel de-al 5-lea caracter poate fi utilizat pentru a indica dacă tulburarea psihotică acută este asociată sau nu cu stres sever (F23x.0, F23x.1).

În următoarele paragrafe vor fi discutate subgrupele diagnostice ale tulburării psihotice acute şi tranzitorii.

Tulburări psihotice acute polimorfe

Primele două subcategorii ale tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii (F23.0 si F23.1) formează grupul tulburărilor psihotice acute şi polimorfe. Caracteristicile acestui grup sunt: variabilitatea şi schimbarea rapidă a simptomatologiei (stare polimorfă), de la o zi la alta sau chiar în aceeaşi zi, bulversări emoţionale care se pot manifesta ca sentimente intense de fericire sau extaz, anxietate severă, iritabilitate, perplexitate, identificare eronată a persoanelor şi locurilor, creştere sau scădere a motilităţii. Prezenţa sau absenţa simptomelor de schizofrenie le diferenţiază în: tulburare acută polimorfă fără simptome de schizofrenie şi tulburare acută polimorfă cu simptome de schizofrenie. În tabelele nr. 2 şi 3 sunt trecute criteriile celor două categorii diagnostice.

A	Să fie întrunite criteriile generale pentru tulburările psihotice acute şi tranzitorii (F23).
B	Schimbarea rapidă a simptomelor atât ca tip cât şi ca intensitate de la o zi la alta sau în aceeaşi zi.
C	Să fie prezente orice tip de deliruri sau halucinaţii cu o durată de cel puţin câteva ore în orice moment de la debut.
D	Să fie prezente concomitent cel puţin 2 simptome din următoarele categorii: bulversare emoţională, caracterizată prin sentimente intense de fericire sau extaz sau anxietate severă, iritabilitate, perplexitate sau identificare eronată a persoanelor şi locurilor; motilitate crescută sau scazută semnificativ.
E	În pofida varietăţii simptomelor niciunul nu trebuie sa fie prezent cu suficientă consistenţă pentru a întruni criteriile de schizofrenie (F20), pentru episodul maniacal (F30) sau depresiv (F32).
F	Durata totală a tulburării să nu depăşească 3 luni.

Tabelul 2. Tulburarea psihotică acută polimorfă fără simptome de schizofrenie (F23.0)

Include: bufeuri delirante fără simptome de schizofrenie sau nespecificate

psihoze cicloide fără simptome de schizofrenie sau nespecificate

A	Să fie întrunite criteriile A, B, C, D ale tulburării psihotice acute şi polimorfe (F23.0)
B	Unele din simptomele de schizofrenie (F20.0, F20.3) trebuie să fie prezente în majoritatea timpului din momentul debutului.
C	Dacă simptomele de schizofrenie persistă mai mult de o lună, diagnosticul trebuie schimbat în cel de schizofrenie.

Tabelul 3. Tulburare psihotică acută polimorfă cu simptome de schizofrenie (F23.1)

Include: bufeuri delirante cu simptome de schizofrenie
psihoze cicloide cu simptome de schizofrenie

Tulburarea psihotică acută schizophrenia-like (F23.2)

Pentru diagnosticul de tulburare psihotică acută schizophrenia-like trebuie să fie întrunite criteriile generale pentru tulburarea psihotică acută şi polimorfă şi criteriile pentru schizofrenie, cu excepţia criteriului timp. Persistenţa simptomatologiei de schizofrenie, peste 1 lună, impune schimbarea diagnosticului în cel de schizofrenie. Un anumit grad de variabilitate sau instabilitate emoţională poate fi prezent, dar nu de amploarea celui descris la tulburarea psihotică acută polimorfă. În tabelul 4 sunt trecute criteriile pentru această subcategorie diagnostică.

A	Trebuie să fie întrunite criteriile generale pentru tulburările psihotice acute şi tranzitorii.
B	Să fie întrunite criteriile pentru schizofrenie (F20.0, F20.3) cu excepţia criteriului timp.
C	Criteriile B, C şi D pentru tulburarea psihotică acută polimorfă să nu fie întrunite (F23.0).
D	Durata totală a tulburării să nu depăşească 1 lună.

Tabelul 4. Tulburarea psihotică acută schizophrenia-like (F23.2)

Include: schizofrenia acută (nediferenţiată); tulburare schizofreniformă scurtă; psihoza schizofreniformă scurtă; oneirofrenia; reacţia schizofrenică.

Exclude: tulburarea organică (schizophrenia-like F06.2); tulburarea schizofreniformă NSA (F20.8).

Alte tulburări psihotice acute predominant delirante (F23.3)

Principala caracteristică clinică a acestor tulburări psihotice acute o constituie prezenţa delirurilor şi halucinaţiilor care sunt oarecum stabile, dar care nu întrunesc criteriile simptomatice pentru schizofrenie. Delirurile mai frecvent întâlnite sunt cu temă de persecuţie sau referinţă, iar halucinaţiile sunt mai ales auditive (voci care i se adresează direct pacientului). În tabelul 5 sunt trecute criteriile de diagnostic.

A	Trebuie să fie întrunite criteriile generale pentru tulburările psihotice acute şi tranzitorii.
B	Delirurile şi/sau halucinaţiile trebuie să fi fost prezente în majoritatea timpului şi să fie relativ stabile.
C	Să nu fie întrunite criteriile pentru tulburarea psihotică acută polimorfă (F23.0) sau schizofrenie (F20).
D	Durata totală a tulburării să nu depăşească 3 luni. Dacă delirurile persistă mai mult de 3 luni, diagnosticul trebuie schimbat în tulburare delirantă persistentă (F22). Dacă numai halucinaţiile persistă peste 3 luni, diagnosticul trebuie schimbat în altă tulburare psihotică acută non-organică (F28).

Tabelul 5 Alte tulburări psihotice acute predominent delirante (F23.3)

Include: Reacţia paranoidă; psihoza paranoidă psihogenă

Alte tulburări psihotice acute şi tranzitorii (F23.8)

Sunt codificate la această subcategorie diagnostică orice alte tulburări psihotice acute care nu sunt clasificabile în oricare din categoriile menţionate la F23 (exemplu, stări psihotice acute în care delirurile sau halucinaţiile certe apar, dar persistă scurt timp).

Stările de agitaţie nediferenţiate se codifică, de asemenea, aici, dacă nu sunt disponibile mai multe informaţii despre starea mentală a pacientului şi dacă există certitudinea lipsei unei cauze organice.

Tulburările psihotice acute şi tranzitorii nespecificate (F23.9)

Este subcategoria diagnostică care cuprinde cazurile de tulburări psihotice acute şi tranzitorii pentru care nu sunt disponibile informaţii precise.

Include: psihoza reactivă scurtă NSA

În manualul de diagnostic şi statistică (DSM-IV, 1994) al Asociaţiei Psihiatrice Americane este definită categoria tulburare psihotică scurtă, echivalent al tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii din ICD-10. Trăsătura esenţială este debutul acut al delirurilor, halucinaţiilor, vorbirii dezorganizate sau a comportamentului dezorganizat sau cataton. Pentru diagnostic trebuie să fie prezent cel puţin un simptom psihotic. Un episod să dureze cel puţin 1 zi şi cel mult 1 lună şi subiectul să revină eventual la nivelul premorbid de funcţionare. În tabelul 6 sunt trecute criteriile de diagnostic pentru tulburarea psihotică scurtă după DSM-IV.

În DSM-IV se fac 3 specificaţii, şi anume: prezenţa sau absenţa factorilor de stres severi, de asemenea, şi un eventual debut postpartum. Factorii de stres sunt definiţi ca factori care produc stres sever la majoritatea subiecţilor în circumstanţe similare şi în aceeaşi cultură. Problema deciziei dacă un stresor specific este factor precipitant sau consecinţa tulburării psihotice este recunoscut de DSM-IV. Decizia va depinde de aspecte ca: relaţia temporală dintre stresori şi debutul simptomelor, informaţii de la aparţinători sau prieteni despre nivelul de funcţionare al subiectului anterior stresului şi despre existenţa sau nu a unor răspunsuri similare la evenimente stresante din trecut. A 3-a specificaţie se referă la debutul tulburării în primele 4 săptămâni postpartum, nu numai în sensul menţionării ca stresor nespecific, ci şi ca având posibilă relevanţă etiologică.

Se menţionează prezenţa bulversării emoţionale, cu treceri bruşte de la un afect la altul, a elementelor confuzionale şi a nivelului de funcţionare sever afectat. De asemenea, se fac referiri la riscul crescut de mortalitate şi în special la riscul suicidar crescut, mai ales la tineri.

Tulburările de personalitate pre-existente (paranoidă, histrionică, narcisistă sau borderline) pot predispune la dezvoltarea tulburării psihotice scurte.

A	Prezenţa unuia (sau a mai multor) din următoarele simptome: – Deliruri – Halucinaţii – Vorbire dezorganizată – Comportament marcat dezorganizat sau cataton Notă: nu se includ ca simptome dacă acesta este un model comportamental sancţionat cultural.
B	Durata episodului este de peste o zi, dar mai puţin de o lună, cu revenirea eventuală la nivelul de funcţionare premorbid.
C	Tulburarea să nu fie mai degrabă încadrată la tulburări afective cu trăsături psihotice, tulburare schizoafectivă sau schizofrenie şi să nu fie datorată efectelor directe fiziologice a unei substanţe (abuz de drog, medicament) sau a unei condiţii medicale generale. Să se specifice dacă: Cu stresor (-i) marcant (-ţi) (psihoza scurtă reactivă): dacă simptomele apar la scurt interval după şi aparent ca răspuns la evenimente şi sunt consideraţi stresori marcanţi de majoritatea subiecţilor în circumstanţe similare şi în aceeaşi cultură. Fără stresor (-i) marcant (-ţi): dacă simptomele psihotice nu apar la scurt timp după sau nu sunt aparent răspunsuri la evenimentele care ar putea fi stresante pentru majoritatea subiecţilor în circumstanţe similare şi în aceeaşi cultură. Cu debut postpartum: dacă debutul este în primele 4 săptămâni postpartum.

Tabelul 6. Tulburarea psihotică scurtă, după DSM-IV

După DSM-IV, tulburările psihotice scurte pot să debuteze în adolescenţă sau în perioada de adult tânăr, dar în majoritatea cazurilor debutul are loc între 20 şi 30 de ani. Prin definiţie, diagnosticul de tulburare psihotică acută necesită remisiunea completă a tuturor simptomelor şi revenirea la nivelul de funcţionare premorbid în interval de o lună de la debut.

Comparaţie între ICD-10 şi DSM-IV

Tulburările psihotice scurte din DSM-IV înglobează tulburările psihotice acute polimorfe cu simptome de schizofrenie şi tulburările psihotice acute schizophrenia-like din ICD-10. Corespund atât simptomele, cât şi durata de sub o lună a episodului.

Tulburarea psihotică acută polimorfă fără simptome de schizofrenie şi tulburările psihotice acute din ICD-10 sunt înglobate parţial în tulburarea psihotică scurtă din DSM-IV. Chiar dacă simptomele corespund, diferă durata episodului: până la 3 luni în ICD-10 şi sub 1 lună în DSM-IV. O altă diferenţă între cele două sisteme de diagnostic se referă la timpul în care se dezvoltă tabloul clinic complet al episodului. În ICD-10 este permis un interval de 2 săptămâni de la apariţia primului simptom psihotic şi dezvoltarea tabloului psihotic complet. În DSM-IV nu există un criteriu similar la categoria tulburare psihotică scurtă. În ICD-10 este descris un sindrom polimorf special care serveşte la definirea subgrupului tulburare psihotică acută polimorfă care nu exista în DSM-IV. Cu toate aceste diferenţe, există o corespondenţă importantă între tulburarea psihotică acută şi tranzitorie din ICD-10 şi tulburările psihotice scurte din DSM-IV.

Diagnostic diferenţial

În faţa unui tablou clinic psihotic acut, mai ales dacă conţine elemente confuzionale, se impune întâi eliminarea etiologiei organice.

Simptomele somatice, la fel ca şi circumstanţele de instalare, cum ar fi: context infecţios, toxic, metabolic, mai rar vascular, traumatic, tumoral, pot orienta spre etiologia organică.

De asemenea, pacienţii cu epilepsie pot prezenta episoade cu simptome psihotice care seamănă cu cele descrise la tulburările psihotice acute şi tranzitorii.

Dacă simptomatologia psihotică debutează brusc, în relaţie strânsă cu un eveniment stresant de viaţă şi persistă mai puţin de o lună, diagnosticul de tulburare psihotică acută şi tranzitorie este de mare probabilitate. Chiar şi în această situaţie uneori diferenţierea de debutul unei schizofrenii sub formă de fază procesuală acută inaugurală la un subiect fără antecedente este uneori dificilă, dacă nu imposibilă.

La cazurile la care simptomatologia psihotică se menţine peste o lună, respectiv peste trei luni, în funcţie de tipul de tulburare psihotică acută, intră în discuţie tulburarea schizotipală, schizofrenia, tulburarea schizoafectivă, tulburarea delirantă persistentă şi tulburările afective.

Alte diagnostice diferenţiale, care pot fi luate în considerare, sunt cu: tulburare de transă şi posesiune disociativă, tulburarea disociativă de identitate, tulburările factice cu predominenţa semnelor şi simptomelor psihologice şi simularea.

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia pe termen scurt a tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii este spre remisiune completă a simptomatologiei psihotice, în câteva zile sau săptămâni, cu revenire la nivelul anterior de funcţionare al persoanei, aspecte ce fac parte de altfel dintre criteriile de diagnostic. Persistenţa simptomatologiei peste intervalele de timp menţionate pentru subcategoriile diagnostice, impune schimbarea diagnosticului.

Pe termen lung, în literatura de specialitate sunt menţionate următoarele variante evolutive: episod unic, episoade psihotice acute recurente şi evoluţia spre psihozele cronice (tulburările afective, în special tipul bipolar, tulburarea schizo-afectivă şi schizofrenia).

Ratele de recădere sunt apreciate diferit, în funcţie de autori şi de durata studiilor follow-up. Astfel sunt citate rate de recăderi cuprinse între 30 şi 40 % în studiile follow-up cu durata de un an (24, 25) şi de 50-70% în studiile follow-up cu o durată de peste zece ani (26, 27).

Iorgersen şi colaboratorii (1997) (24) au monitorizat, pe o perioadă de un an, un grup de pacienţi cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie. Autorii au analizat activitatea socială şi vocaţională, funcţionarea globală atât anterior debutului, cât şi după remisiune, prezenţa şi severitatea stresorilor sociali în anul anterior debutului, comorbiditatea cu tulburările de personalitate, de asemenea, tipul recăderilor şi frecvenţa acestora. Din studiu au rezultat următoarele: stres asociat la 53% din pacienţi, dar numai la 11% din aceştia stresul a fost cotat sever; prevalenţa crescută (63%) a comorbidităţii cu tulburările de personalitate; recăderi psihotice la 33% din pacienţi. La aproximativ jumătate din pacienţii recăzuţi, diagnosticul a fost schimbat în schizofrenie sau tulburări afective. Grupul de pacienţi cu diagnostic stabil de tulburare psihotică acută şi tranzitorie a avut o evoluţie favorabilă cu bună funcţionare psihosocială şi ocupaţională pe parcursul studiului.

Alt studiu, care a urmărit stabilitatea diagnostică a tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii pe o perioadă de un an, este cel al lui Thangaduri şi colab. (2006) (25). Din cei 87 pacienţi, 52,9% au avut remisiune stabilă la finalul follow-up-ului, la 11,5% din aceştia au fost înregistrate episoade recurente de psihoză acută, iar la restul de pacienţi cu recăderi, diagnosticul a fost schimbat în: schizofrenie (27%) şi în tulburare afectivă (9,2%).

În studiul Halle, desfăşurat în perioada 1993-1997, Marneros şi Pillman (28) au analizat comparativ aspectele evolutive a trei grupe de pacienţi cu diagnosticul de: tulburare psihotică acută şi tranzitorie, tulburare schizo-afectivă şi schizofrenie şi un grup de subiecţi sănătoşi mental. Pe parcursul perioadei de studiu (5 ani), la 55,6% din cazurile de tulburare psihotică acută şi tranzitorie, diagnosticul a rămas acelaşi, ceilalţi pacienţi au avut recăderi non-psihoză acută, necesitând schimbarea diagnosticului în: tulburare afectivă (30%), tulburare schizo-afectivă şi schizofrenie (14,4%). Din perspectiva stabilităţii diagnostice, tulburările psihotice acute şi tranzitorii au fost plasate de autori între schizofrenie, care s-a dovedit a fi cel mai stabil diagnostic, şi tulburarea schizo-afectivă. Diferenţe semnificative între grupele de pacienţi au fost găsite în ceea ce privesc indicatorii de evoluţie şi prognostic, cum ar fi: scalele de cotare standardizate şi indicatorii psihosociali. Pacienţii cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie, în comparaţie cu pacienţii cu schizofrenie, au avut, pe parcursul celor cinci ani de monitorizare, o funcţionare globală mult mai bună, mai puţină dizabilitate socială şi foarte rar simptome reziduale. Nu au fost găsite diferenţe semnificative între pacienţii cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie şi grupul de subiecţi sănătoşi mental, în ceea ce priveşte funcţionarea psihosocială, cu excepţia statutului ocupaţional (28).

Singh şi colab. (2004) (14) au urmărit cazurile cu prim episod de psihoză din zona Nottingham, diagnosticate pe baza criteriilor ICD-10, pe o perioadă de trei ani. Din cele 168 de cazuri luate în studiu, 19 au avut la primul episod diagnosticul de tulburare psihotică acută şi tranzitorie. Modelul evolutiv a fost comparat cu cel al grupelor de pacienţi cu diagnostic de schizofrenie şi tulburări afective. A fost studiată,

comparativ, stabilitatea diagnostică în cadrul grupului de pacienţi cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie, în funcţie de sex şi de subtipurile clinice. Autorii menţionează că, pe parcursul studiului, diagnosticul a rămas stabil la 73% din femei şi doar la 14% din bărbaţi. Schimbarea diagnosticului la grupul de bărbaţi a fost la 43% din cazuri în schizofrenie şi tulburare delirantă persistentă şi la 24% din cazuri în tulburare afectivă. La grupul de femei, diagnosticul a fost schimbat în schizofrenie la 18% din cazuri şi în tulburare afectivă în 9% din cazuri. Aceste rezultate sugerează, stabilitate diagnostică semnificativ mai crescută la femei, faţă de bărbaţi, şi schimbarea diagnosticului în schizofrenie mai frecvent întâlnită la bărbaţi decât la femei.

La compararea din perspectiva stabilităţii diagnostice a subgrupului de pacienţi cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie cu simptome schizofrene, cu subgrupul de pacienţi fără simptome schizofrene a rezultat: stabilitate diagnostică în doar 27,3% din cazurile subgrupului de pacienţi fără simptome de schizofrenie (F23.0 şi F23.3) şi la 50% din cazurile subgrupului cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie cu simptome schizofrene. Studiul a confirmat observaţiile altor cercetări anterioare, atât în ceea ce priveşte instabilitatea diagnostică a acestui grup de tulburări psihotice, cât şi asupra evoluţiei şi prognosticului, mult mai favorabil al tulburărilor psihotice şi tranzitorii faţă de cel al schizofreniei (14).

Pillmann şi Marneros (2005), într-un studiu prospectiv pe termen lung (12 ani), au urmărit evoluţia unui grup de pacienţi cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie şi a unui grup de control cu diagnosticul de schizofrenie. Recăderile psihotice, pe durata studiului au fost frecvente (79% la ambele grupuri). La finalul studiului, 31% din pacienţii cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie au fost găsiţi în remisiune stabilă şi fără medicaţie, dar niciunul din pacienţii cu schizofrenie. La aproximativ 50% din pacienţii cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie care au recăzut, diagnosticul a fost schimbat în schizofrenie, tulburare schizo-afectivă sau tulburare afectivă. Studiul reconfirmă observaţiile altor cercetări privind evoluţia, clar mai favorabilă a tulburărilor acute şi tranzitorii faţă de schizofrenie (26).

Atât în studiul lui Iorgersen, cât şi în studiul Halle al lui Marneros, se fac referiri la interrelaţia dintre durata episodului psihotic acut, prezenţa evenimentelor stresante asociate şi tipul de debut acut şi abrupt (48 de ore). Autorii au găsit o relaţie semnificativă atât între durata episodului şi prezenţa stresului asociat, în sensul duratei crescute a episodului la pacienţii care au avut evenimente stresante, comparativ cu cei la care debutul nu a fost precedat de evenimentele stresante, cât şi între durata episodului şi modalitatea de debut. La pacienţii cu debut abrupt, durata episodului psihotic a fost mai scurtă decât la pacienţii a căror debut al simptomatologiei psihotice a fost de tip acut. (23) (24)

Cu toate că, în general, durata simptomatologiei acute şi reziduale este scurtă, ocazional, după rezoluţia simptomelor psihotice pot să urmeze sau să persiste simptome depresive. Suicidul reprezintă, în acest context, un motiv de îngrijorare, desigur, atât în fază psihotică, cât şi în fază depresivă postpsihotică (29). În studiul Halle, Marneros (30) citează o frecvenţă de 26,2% a ideilor şi tentativelor suicidare în timpul episodului acut iar pe durata studiului (12 ani), o frecvenţă de 35,7%.

Clinicienii au căutat să identifice criterii de prognostic favorabil sau nefavorabil, existând numeroase studii pe această temă. Criteriile propuse au o oarecare valoare din punct de vedere statistic, fiind, desigur, orientative.

Factorii de prognostic favorabil mai frecvent citaţi sunt:

• Prezenţa factorilor declanşatori

• Debut brutal (48 de ore)

• Simptomatologie expresivă care să includă elemente afective şi confuzionale

• Absenţa tulburărilor de personalitate

• Durata scurtă a episodului psihotic

• Adaptare socială bună în perioada premorbidă

• Absenţa antecedentelor familiale de tulburare psihotică, în special schizofrenie

Factorii de prognostic nefavorabil ar fi:

• Debut acut al simptomatologiei psihotice (2 săptămâni)

• Intensitate mai scăzută a simptomatologiei psihotice cu slabă componentă anxioasă

• Prezenţa tulburării de personalitate, mai ales de tip schizoid
• Absenţa factorilor declanşatori
• Istoric familial pozitiv, în special pentru schizofrenie.
• Debut la vârsta tânără şi sexul masculin
• Adaptare premorbidă deficitară
• Suport social scăzut

Interesul comunităţii ştiinţifice psihiatrice s-a comutat în ultimul deceniu de la exerciţiul predictiv mai ales spre identificarea precoce (preclinică) a trăsăturilor de vulnerabilitate sau de risc din cadrul unei populaţii date, vizavi de posibilitatea apariţiei unui prim episod de psihoză (31).

Etiopatogenie

Tulburarea psihotică acută şi tranzitorie, la fel ca şi alte tulburări psihotice, are un determinism plurifactorial. Cercetările asupra etiopatogeniei tulburării psihotice acute şi tranzitorii sunt de obicei parte a unor studii care au ca obiectiv primul episod de psihoză. Se consideră că tulburările psihotice în general, reprezintă punctul final al unei căi developmentale atipice, rezultat al interferării nivelelor neurobiologic, psihologic şi social. Din perspectiva developmentală sunt descrişi trei clusteri distincţi care ar defini endofenotipurile pentru psihoză şi anume: vulnerabilitatea de fond, stresorii proximali şi structurile cognitive maladaptative (32, 33).

Vulnerabilitatea de fond este, pe de o parte, determinată genetic, argumente în acest sens fiind aduse de studiile familiale, care au demonstrat existenţa unui risc crescut de a dezvolta tulburare psihotică la subiecţii care au rude biologice cu tulburări psihotice, şi pe de altă parte, sunt multe date care susţin că experienţele de tip traumatic, în special abuzul sexual şi emoţional în copilărie, contribuie la vulnerabilizarea pentru psihoză (34, 35).

Studiile de genetică, numeroase pentru schizofrenie şi tulburările efective şi mai rare pentru primul episod de psihoză, au ca obiectiv principal detectarea markerilor specifici. Aceste cercetări propun atât o grilă nouă, care să faciliteze înţelegerea schizofreniei şi a

primului episod de psihoză din perspectiva ipotezei multifactoriale şi neurodevelopmentale, cât şi un model de studiu propriu-zis genetic centrat de noţiunea de endofenotip (36). Trăsăturile de vulnerabilitate subclinice care definesc endofenotipurile sunt în special studiate de domeniul neurocognitiv (ex., perturbările sensibile la testele de atenţie şi testele executive cum ar fi Wisconsin Card Sorting Test), de neurofiziologie (potenţiale evocate, reducerea filtrului inhibitor al P50) şi anomalii de mişcare a globilor oculari (37, 38). În aceeaşi direcţie, unele cercetări de neuroimagerie caută să obiectiveze anomalii de structură cerebrală. Prezenţa unor astfel de markeri la subiecţii cu tulburări psihotice acute şi tranzitorii, susţinută de unele studii, poate reprezenta un argument în favoarea apartenenţei acestui tip de patologie spectrului schizofren (38).

Câteva studii de neuroimagerie, efectuate pe grupe de pacienţi cu prim episod de psihoză, au raportat prezenţa unor modificări structurale cerebrale, cum ar fi: dilatarea ventriculilor laterali şi a ventricolului III, volum cerebral global scăzut, comparativ cu subiecţii normali (39, 40). Aceste modificări sunt descrise de mult ca fiind o trăsătură a schizofreniei, dar au fost observate mai rar şi la pacienţii cu tulburare psihotică acută cu simptome schizofrene şi la primul episod de psihoză (40).

Zipurski şi colab. (41) au studiat un grup de 77 de pacienţi cu prim episod de psihoză şi un grup de 61 de subiecţi normali, utilizând tehnica de neuroimagerie prin rezonanţă magentică. Autorii au găsit la pacienţii cu prim episod de psihoză o scădere semnificativă a volumului de substanţă cenuşie un volum mai redus al complexului amigdalo-hipocampic, comparativ cu grupul de control.

Philips şi colab. (42) au găsit la un grup de 60 de pacienţi cu risc înalt pentru psihoză, studiaţi prospectiv, un volum crescut al hipocampului stâng în perioada premorbidă, ca apoi, după debutul simptomatologiei psihotice, să se constate, la aceiaşi pacienţi, o diminuare a volumului hipocampului stâng. Aceste rezultate par să contrazică ipoteza modelului neurodevelopmental al psihozei şi sunt în favoarea ideii existenţei unui proces de schimbare dinamică a sistemului nervos central, care poate surveni în faza de debut.

Unele studii susţin că există posibilitatea diferenţierii prin neuroimagerie a primului episod de psihoză non-afectiv de cel afectiv. Astfel, Lee şi colab. (43) au observat, utilizând tehnica de imagerie prin rezonanţă magnetică, o diminuare de volum a girusului fusiform la nivelul occipito-temporal, la pacienţii cu prim episod de psihoză non-afectivă, Frumin (44) a găsit anomalii de formă a corpului calos, iar Kasai (45), pierdere progresivă de substanţă cenuşie la nivelul girusului temporal stâng, la pacienţii cu acelaşi tip de patologie psihotică.

Biver şi colab. (46) au pus în evidenţă, prin tehnici de imagerie cerebrală funcţională (tomografie cu emisie de pozitroni, tomografie cu emisie de foton unic), aspecte de hipofrontalitate nespecifică la pacienţii cu tulburări schizofreniforme. Aceiaşi autori au găsit la pacienţii cu prim episod de psihoză o corelaţie între simptomatologia pozitivă şi creşterea debitului sangvin regional în striat şi cortex temporal.

În studiul Halle, Marneros şi colab. (47) nu au găsit diferenţe semnificative între grupul de pacienţi cu tulburări psihotice acute şi tranzitorii şi grupele de pacienţi cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă în ceea ce priveşte frecvenţa şi localizarea anormalităţilor cerebrale, evidenţiate prin tehnicile de imagerie utilizată (PET şi RMN). Autorii menţionează că anomaliile găsite au fost mai ales de tip atrofie, cu localizare predominant frontală, fără a exista un model specific de atrofie care să deosebească cele trei grupe de pacienţi.

În tulburările psihotice acute şi tranzitorii sunt prezenţi markeri biologici „de stare” pe durata episodului care însă dispar după remiterea simptomatologiei psihotice. Studiile care au urmărit depistarea markerilor biologici „trăsătură” sau de predispoziţie la această categorie de pacienţi sunt foarte rare. Unele studii au sugerat că indicii de funcţionare dopaminergică sunt alteraţi la unele din cazurile cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie, fără a se putea afirma dacă hiperfuncţia dopaminergică este o cauză, o consecinţă sau un indice de episod acut (48).

Mohr şi colab. (49) au efectuat la un grup de 23 de pacienţi cu prim episod de psihoză, stimulare cu fenfluramină. Din rezultatele obţinute a reieşit existenţa unei corelaţii inverse între diminuarea scorului BPRS şi peak-ul de prolactină, iar hiperactivitatea serotoninergică găsită la unele

dintre cazuri a fost corelată cu un răspuns terapeutic slab. Unii autori au găsit şi alte anomalii biologice la pacienţii cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie, cum ar fi: perturbări în metabolismul acizilor aminaţi (50), anomalii ale sistemului imunitar (scăderea producţiei unor interleukine şi o imunoreactivitate dirijată împotriva serotoninei şi dopaminei) (51).

Vulnerabilitatea de fond pentru tulburările psihotice, determinată genetic şi/sau achiziţionată timpuriu prin expunere la psihotraume în perioada copilăriei, în combinaţie sinergică cu stresori severi proximali, poate avea ca rezultat declanşarea episodului psihotic.

Studiile recente sugerează că expunerea la traume psihice în copilărie poate senzitiviza subiectul faţă de stresorii ulteriori subsecvenţi, crescând astfel riscul instalării simptomelor psihotice şi la subiecţii la care nu sunt evidenţiate evenimente stresante severe proximale, ci doar cumul de evenimente minore sau banale (52).

Abuzurile emoţionale suferite în copilărie pot influenţa self-reprezentarea şi pot genera convingeri disfuncţionale, referitoare la perceperea celorlalţi ca fiind ostili şi ameninţători (53). Astfel de credinţe disfuncţionale, care stau la baza inflexibilităţii psihologice, cresc riscul pentru dezvoltarea unei tulburări psihotice dacă subiectul are încărcătură genetică şi este expus la evenimente de viaţă stresante (54). Din perspectiva teoriei psihodinamice, simptomele psihotice pot fi: defense împotriva unor fantezii prohibite, încercări de îndeplinire a unor dorinţe de neatins sau o variantă de scăpare din situaţiile stresante sociale, desigur, la persoanele vulnerabile care au un mecanism de coping neadecvat.

Procesele cognitive maladaptative sunt considerate importante în modelele teoretice de formare a delirurilor şi a simptomelor asociate (55). Unul din formele de coping psihologic maladaptativ este evitarea experienţială, proces care implică o excesivă evaluare negativă a unor gânduri nedorite, alături de evitarea experienţelor care au generat aceste gânduri şi de eforturi deliberate de control sau de scăpare. Stilul de coping evitant, prin intensificarea cogniţiilor aberante rezultate din experienţele timpurii sau al eredităţii, poate intermedia relaţia dintre evenimentele stresante proxime şi debutul simptomelor psihotice (56).

În modelele cognitive de formare a delirurilor se presupune că factorii precipitanţi (traume emoţionale) pot induce trăiri anormale, stranii. Aceste anomalii vor declanşa reacţii emoţionale nedorite (ex., anxietate) subiecţilor care au scheme cognitive disfuncţionale, (ex., deficit în înţelegerea situaţiilor sociale, interpretarea eronată a celor din jur), rezultând astfel convingerile delirante (56, 57). Evenimentele stresante proxime, cu rol declanşator sau favorizant, au fost studiate de diverşi autori, deoarece se consideră că prezenţa lor are valoare de prognostic bun, conferind astfel unui episod psihotic acut o dimensiune reacţională în sensul jasperian al termenului. În ansamblu, factorii declanşatori corespund unor evenimente vitale sau biografice. Este vorba în primul rând de evenimente de viaţă majore care pot induce oricăror persoane bulversare emoţională semnificativă, dar mai este menţionat şi cumulul de evenimente de viaţă anterior debutului de mică amploare, cum ar fi: evenimente care impun subiectului eforturi de adaptare, stare de epuizare, experienţe de viaţă de tip pierdere şi separare, probleme de relaţionare, circumstanţe de confruntare cu altul. Ponderea evenimentelor de viaţă este relativă, ea poate prinde sens pentru un subiect la un moment dat în istoria lui de viaţă în cadrul unei experienţe date, având un caracter individual şi singular, care nu este însă superpozabil termenului de stresor în accepţiunea DSM-IV-TR, dar care au fost găsite anterior debutului episodului psihotic acut la unele dintre cazuri (58).

În concluzie, riscul ca un subiect să dezvolte o tulburare psihotică creşte dacă se combină doi sau mai mulţi factori de vulnerabilitate. Vulnerabilitatea pentru psihoză se dezvoltă de-a lungul timpului prin cumularea moştenirii genetice, a factorilor de vulnerabilitate timpurii dobândiţi, cum ar fi experienţele traumatice din copilărie, la care se adaugă un stil de coping social disfuncţional. Pe acest fundal, stresorii proximali vor acţiona ca factor precipitant al episodului psihotic.

Tratament

Pacienţii cu tulburare psihotică acută şi tranzitorie prezintă un tablou clinic a cărui formă de manifestare şi severitate reprezintă o urgenţă psihiatrică şi, în consecinţă, se recomandă internarea pentru

o durată scurtă de timp. Spitalizarea oferă un cadru securizant pentru pacient şi permite terapeutului evaluarea atentă a dignosticului, urmărirea şi modularea tratamentului.

Foarte rar, pentru cazurile cu mare agitaţie se poate indica, pentru câteva zile, izolarea terapeutică atât pentru securitatea pacientului, cât şi pentru a favoriza sedarea.

Ţintele intervenţiei terapeutice sunt: agitaţia psihomotorie, productivitatea delirant-halucinatorie, anxietatea şi tulburările timice.

Strategiile terapeutice trebuie să fie flexibile, individualizate, adresate simptomatologiei. Principalul tratament medicamentos al tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii este cel cu antipsihotice. Datele actuale orientează spre alegerea unor antipsihotice de nouă generatţie, deoarece au mai puţine efecte secundare extrapiramidale şi sedează mai puţin decât antipsihoticele clasice, ceea ce poate creşte aderenţa pacienţilor la tratament (59). Dacă tulburările de comportament necesită sedare rapidă, sunt indicate antipsihoticele clasice, cum ar fi fenotiazinele sedative. În situaţia în care pacientul refuză tratamentul oral, se pot administra pentru câteva zile antipsihotice în forma injectabilă.

Posologia administrată trebuie sa fie suficientă pentru a se obţine un răspuns terapeutic rapid. Se recomandă evitarea creşterii bruşte premature a dozelor, mai prudentă fiind varianta creşterii progresive. În general, dozele de antipsihotice necesare sunt mai mici decât cele utilizate pentru tratamentul recăderilor psihotice ale pacienţilor cu schizofrenie.

Prescrierea benzodiazepinelor ca tratament adjuvant, pe o scurtă perioadă de timp, este utilă la cazurile cu agitaţie psihomotorie şi anxietate. Unii autori le recomandă, deoarece benzodiazepinele permit scăderea dozelor de antipsihotice şi potenţează efectul acestora.

În caz de eşec terapeutic cu antipsihoticele atipice, se apelează la antipsihoticele clasice.

La cazurile care prezintă agitaţie maniacală marcată, este indicată asocierea unui timostabilizator (săruri de litiu, carbamazepină, divalproat). Prezenţa simptomelor depresive, atât în episodul acut, cât şi după remisiunea episodului psihotic, necesită asocierea unui antidepresiv.

Realizarea unei bune alianţe terapeutice este esenţială pentru managementul terapeutic ulterior şi pentru o bună aderenţă la tratament al pacientului.

În general, durata menţinerii tratamentului medicamentos după remiterea simptomelor psihotice cu antipsihotice şi/sau timistabilizatoare pentru unele cazuri, în scopul profilaxiei recăderilor, se consideră a fi de 6-9 luni, dacă episodul psihotic a fost scurt, şi de 12-18 luni pentru episoade psihotice mai lungi.

Intervenţiile psihoterapeutice sunt utile în oricare fază, atât ca suport, cât şi pentru a ajuta pacientul să integreze experienţa psihotică, posibil şi psihotrauma declanşatoare, de asemenea, poate ajuta pacienţii să facă faţă pierderii stimei şi siguranţei de sine. Este foarte importantă informarea pacientului şi a familiei despre obiectivele tratamentului, a posibilelor efecte secundare ale medicaţiei, a semnificaţiei diagnosticului de psihoză şi a semnelor şi simptomelor premonitorii recăderii, a modalităţii evolutive a bolii. La unii dintre pacienţi poate fi necesară psihoterapia de grup sau psihoterapia familială, care este bine să fie începută încă din timpul internării şi continuată apoi ambulator. Detalii despre tratamentul medicamentos şi tehnicile psihoterapeutice se găsesc la capitolul Tratamentul schizofreniei.

Bibliografie

1. ICD-10, The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, World Health Organization (WHO), 1992.
2. Marneros A, Pillmann F eds. *Acute and Transient Psychoses*; Cambridge University Press, 2004, pg 3-13.
3. Viallard A. *Bleuler croyait-il a des schizophrenies aigues* ? Confront Psychiatriques 43: 51-64, 2002.
4. DSM-IV-TR, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (Text Revised), The American Psychiatric Association (APA), 2000.
5. Beckmann H, Neumarker HJ, Pfuhlmann B et al. Schizophrenias in the Wernicke-Kleist-Leonhard school. *Am J Psychiatry* 2000;157: 1024-25.
6. Pillmann F, Harring A, Balzuweit S, Marneros A. Concordance of acute and transient psychotic disorders and cycloid psychoses. *Psychopathology* 2001;34: 305-11.
7. Beckmann H, Franzek E. Cycloid psychoses and their differentiation from affective and schizophrenic psychoses. In *Contemporary psychiatry* Henn F, Sartorius N, Helmchen H & Lauter H. Heidelberg: Springer, 2001, Vol 3, part 1: 387-398.
8. Perris C. A study of cycloid psychosis. *Acta Psych Scand* 1974; 253, Suppl. I: 271-77.
9. Perris C. *The concept of cycloid psychosis disorder*. Psychiatric Development 1: 37-56, 1988.
10. Ey H, Bernard P, Brisset CH. *Psychoses delirantes aigues. Manuel de psychiatrie* Vol I, Cap. V: 292-305, Paris:Ed. Masson et Cie, 1974.
11. Pillmann F, Marneros A. The overlapping of the spectra brief and acute psychosis. In *The overlap of affective and schizophrenic spectra*. Edit. Marneros A, Akiskal H, publ. by Cambridge University Press, Cap X: 182-203, 2006.
12. Stromgreen LS. The development of the concept of reactive psychosis. *Psychopatology* 1987; 20: 62-67.
13. Hatotani N. The concept of atypical psychoses: special reference to it's development in Japan. *Psychiat Clin Neurosci* 1996; 50: 1-10.
14. Singh P, Burns T, Amin S. et al. Acute and transient psychotic disorder: precursors, epidemiology, course and outcome. *Brit J Psychiat* 2004;185: 452-59.

15. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiat* 2007; 64: 19-28.
16. Marneros A, Pillman F. Frequency and sociobiographic characteristics of acute and transient psychotic disorders. In Acute *and transient psychoses*. Part II, 2004, cap IV: 43-71
17. Susser E, Fenning S, Jandorf I et al. Epidemiology, diagnosis and course of brief psychoses. Am J Psychiat 1995;152: 1743-48.
18. Isohanni I, Jarvelin MR, Nieminen P et al. School performance as a predictor of psychiatric hospitalization in adult life: a 28 year follow-up in the Northern Finland 1966 birth cohort. *Psychol Med* 1998;28: 967-74.
19. Bhugra D, Gupta S, Bhui K et al (2011). WPA guidance on mental health and mental health care in migrants. *World Psychiat* 2011; 10 (1): 2-13.
20. Baubet T, Moro MR. *Psychiatrie et migrations*. In Congres de psychiatrie et de neurologie de langue francaise 101e session. Paris: Ed. Masson, 2003.
21. Ungvari GS, Mullen PE. Reactive psychoses revised. Australian and New Zealand. *J Psychiat* 2000; 34: 458-67.
22. Beauchamp MC, Lecomte T, Lecomte C et al. *Personality traits in early psychosis: relationship with symptom and coping treatment outcomes.* Early intervention in psychosis 5: 33-40, 2011.
23. Jorgensen P, Bennedsen B, Christensen J et al.Acute and transient psychotic disorders: comorbidity with personality disorders. *Acta Psych Scand* 1996;94: 460-64.
24. Jorgensen P, Bennedsen B, Christensen J et al. Acute and transient psychotic disorders: a 1 year follow-up study. *Acta Psych Scand* 1997;96: 150-54.
25. Thangadurai P, Gopalkrishnan R, Kurian S et al. Diagnostic stability and status of acute and transient psychotic disorders. *Brit J Psychiat* 2006;188: 293-94.
26. Pillmann F, Marneros A. Longitudinal follow-up in acute and transient psychotic disorders and schizophrenia. *Brit J Psychiat* 2005; 187: 286-287.
27. Jager MDM, Hintermayr M, Bottlender R et al. Course and outcome of first admitted patients with acute and transient psychotic disorders: focus on relapses and social adjustment. *Eur Arch Psychiat and clinical neurosci* 2003; 253: 209-15.
28. Marneros A, Pillman F eds. The longitudinal course of acute and transient psychoses. In: *Acute and transient psychosis Part II*, Cap. 8: 125-143, Cambridge University Press, 2004.

29. Harris MG, Burgess PM, Chant DC et al. Impact of a specialized early psychosis treatment programme on suicide. Retrospective cohort study. *Early intervention in Psychiatry* 2008; 2: 11-21.
30. Marneros A, Pillmann F eds. Suicidal behavior. In: *Acute and transient psychoses*. Part II, Cap 9: 157-62, 2004.
31. Morrison AP, Stewart SLK, French P et al (2011). Early detection and intervention evaluation for people at high risk of psychosis -2 (EDIE-2); trial rationale design and baseline characteristics. Early intervention in Psychiatry 6: 24-32.
32. Broome MR, Woolley JB, Tabraham P et al (2005). What causes the onset of psychosis ? Schizophr. Res. 79: 23-34.
33. Wan de Gaag M (2006). A neuropsychiatric model of biological and psychological processes in the remission of delusions and auditory hallucinations. Schizophr. Bull. 32 (Suppl. 1) S: 113-22.
34. Kilcommons AM, Morrison AP, Knight A et al (2008). Psychotic experiences in people who have been sexually assaulted. Soc Psychiatr Epidemiol. 43: 602-11.
35. Kilcommons AM, Morrison AP (2005). A relationship between trauma and psychosis: an exploration in cognitive and dissociative factors. Acta Psychiatr Scand 112: 351-59.
36. Ramirez N, Arranz B, Salavert J et al (2010). Predictors of schizophrenia in patients with a first episode of psychosis. Psychiatry research 175: 11-14.
37. Calkins ME, Jacono WG, Curtis CE (2003). Smooth pursuit and antisaccade performance evidence trait stability in schizophrenic patients and their relatives. Int. J. Psychophysiol. 49: 139-146.
38. Freedman R, Adams CE, Adler LE et al (2000). Inhibitory neurophysiologic deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. Am J Med Genet 97: 58-64.
39. Elkis H, Friedman L, Wise A et al (1995). Meta analisys of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal proeminence in mood disorder. Arch Gen Psychiatry 52: 737-46.
40. Wood SJ, Valakoulis D, Smith D et al (2001). A longitudinal study of hipocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. Schizophrenia Res. 52: 37-46.
41. Zipurski R, Lambee K, Kapur S et al (1998). Cerebral grey matter volume deficit in first episode psychosis. Arch Gen Psychiatry 55: 540-46.
42. Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C et al (2002). Nonreduction in hipocampal volume is associated with highr risk of psychosis. Schizophrenia Res. 58: 145-58.

43. Lee CU, Shenton ME, Salisbury DF et al (2002). Fusiform gyrus volume reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 59: 775-81.
44. Frumin M, Golland P, Kikinis P et al (2002). Shape defference in the corpus calossum in first episode schizophrenia and first episode affective disorder. Am J Psychiatry 150: 866-68.
45. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al (2003). Progressive decrease of left superior temporal gyrus grey matter in patients with first episode schizophrenia. Am J Psychiatry 160: 156-64.
46. Biver F, Goldman S, Luxen A et al (1995). Altered fronto-schiatal relationship in unmedicated schizophrenic patients. Psychiatry Res. 61: 161-71.
47. Marneros A, Pillman F eds. (2004). Comorbidity and somatic findings. In acute and transient psychoses. Part II, Cap 10: 162-170. Cambridge University Press.
48. Nagaoka S, Iwamoto N, Arai H (1997). First episode neuroleptic-free schizophrenics: concentration of monoamine and their metabolites in plasma and their correlations with clinical responses to haloperidol treatment. Biol. Psychiatry 41: 857-864.
49. Mohr P, Horacek J, Motlova L et al (1998). Prolactine response to D-fenfluramine challange test as a predictor of treatment response to haloperidol in acute schizophrenia. Schizophrenia Res 30: 91-99.
50. Pepplinkhuizen L, Van der Heijden FM, Tuinier S et al (2003). The acute transient polymorphic psychosis: a biochemical subtype of the cycloid psychosis. Acta Neuropsychiatr 15: 38-42.
51. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C et al (1996). Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis. Biol. Psychiatry 40: 1294-97.
52. Van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys J (2008). Psychosocial factors and psychosis: a review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. Schizophr. Bull. 34: 1095-105.
53. Krabbedam L (2008). Childhood psychological trauma and psychosis. Psychol. Med. 38: 1405-8/
54. Scott J, Chant D, Andrews G et al (2006). Psychotic-like experience in the general community: the correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample. Psychol. Med. 36: 231-8.
55. Dudley R, Shaftoe D, Cavanagh K et al (2011). „Jumping to conclusions" in first episode psychosis. Early intervention in Psychiatry 5: 50-56.
56. Garety P, Kuipers E, Fowler D et al (2001). A cognitive model of the pozitive symptoms of psychosis. Psychol. Med. 31: 189-95.

57. Garety PA, Freeman D (1999). Cognitive approach to delusions: a critical review of theories and evidences. British J Clin. Psychol. 38: 113-54.
58. Barrois C, Bazot M (1975). Reflexions sur la psychogenese des etats psychotiques aigues. Ann. Med. Psychol 2: 166-76.
59. Coentre R, Blanco P, Fontes S et al (2011). Initial diagnosis and treatment in first episode psychosis: can an operationalized diagnostic classification system enhance treating clinician's diagnosis and the treatment chosen ? Early intervention in Psychiatry 5 – 132-39.

TULBURĂRILE DELIRANTE PERSISTENTE

Istoric

Tulburările delirante persistente ICD 10 WHO (Tulburarea delirantă, Alte tulburări delirante persistente şi Tuburarea delirantă persistentă nespecificată) şi Tulburarea delirantă DSM IV TR, reprezintă diagnostice introduse în clasificările actuale, însă identitatea şi istoricul lor au în prim plan conceptul de paranoia (1,2).

Paranoia – istoric

Cuvântul „paranoia” a fost inventat de Hippocrate, cel frecvent numit „fondatorul medicinei”. El a folosit cuvântul pentru a descrie un tip de delirium pe care oamenii îl prezentau când aveau febră. A creat această denumire prin alăturarea cuvintelor greceşti *para* „în afară” şi *nous* „minte”, pentru a crea un cuvânt care însemna „ieşit din minţi”. Termenul era însă folosit şi la teama iraţională faţă de alţi oameni, din timpul stărilor confuzive.

În 1763, când medicul şi omul de ştiinţă francez Francois Boissier de Sauvages de Lacroix a publicat „Nosologia Methodica”, o lucrare care a încercat o primă clasificare ştiinţifică a bolilor, acesta a dedicat o importantă parte bolilor mentale. În cadrul acestei lucrări, „paranoia” era prezentată tot ca o formă de perturbare sau nebunie asociată cu febră crescută şi demenţă. (3)

Termenul a fost substanţial redefinit de Johann Heinroth (1777-1843). El a dat cuvântului sensul de „psihosomatic”, dar a extins înţelesul acestuia pentru a include delirul ce apare fără prezenţa statusului febril. (4)

Heinroth (1818) a folosit cuvântul „Verrücktheit” (nebunie), sinonim cu paranoia, pentru a descrie o condiţie caracterizată prin

„nelibertatea spiritului, cu exaltarea facultăţilor gândirii, concepte perverse, dar fără modificarea percepţiei” (astfel, în primul rând, cogniţia o avem afectată şi nu percepţia). (5) El credea că există anumite persoane predispuse spre dezvoltarea paranoiei: cei vanitoşi, excentrici, cei meditativi şi cei care au cele mai înalte aspiraţii. El a divizat paranoia în „simplex” şi „catholoca”.

În psihiatria modernă termenul de „paranoia” a fost utilizat pentru prima dată de Kalhbaum (1863), pentru a-i denumi pe aceia la care simptomele se manifestă pentru prima dată în inteligenţă. Paranoia era descrisă ca o condiţie delirantă independentă sau primară ce rămânea neschimbată de-a lungul timpului. El a împărţit paranoia în 3 tipuri: ascensa (subiectul afirmă că este altcineva), descensa (pacientul se simte posedat sau afirmă că este diavolul) şi immota (cu sensibiltatea exagerată la stimuli şi halucinaţii). (6) Krafz-Ebing (1863) considera paranoia ca fiind în principal un delir bazat pe tulburări ale gândirii, independent de modificări ale afectivităţii. (7)

Descrierea de bază a paranoiei a fost treptat cristalizată în a doua jumătate a secolului al XIX-lea şi a fost definitiv delimitată de Kraepelin. Definiţia conceptului de paranoia s-a modificat cu fiecare nouă ediţie a manualului lui Kraepelin. În ultimul său manual, el descrie paranoia ca fiind un delir tematizat şi consistent (de grandoare, de persecuţie, gelozie, erotoman), în special de persecuţie, care îl trage pe subiect într-o stare psihopatică. El diferenţia tulburările paranoide de dementia praecox, prin faptul că pacienţii cu paranoia nu au nicio perturbare de formă în procesul de gândire, cu excepţia delirurilor, şi astfel, defectul principal îl găsim în judecată. Personalitatea este bine păstrată, chiar şi după o perioadă lungă de boală, singurele modificări fiind comportamentul secundar credinţelor sale delirante. La început, Kraepelin a acceptat faptul că halucinaţii auditive ar putea să apară în paranoia, dar mai târziu (credem noi, în mod eronat), a exclus toate formele de halucinaţii din descriere. Cu excepţia faptului că halucinaţii non-proeminente sunt acum acceptabile, definiţia de secole a paranoiei, dată de Kraepelin, încă serveşte, în mare măsură, drept model de bază pentru tulburarea delirantă de astăzi. El a descris la acea vreme trei subcategorii: paranoia, parafrenia şi

dementia paranoides. Dementia paranoides avea debut mai timpuriu, se asemăna cu paranoia iniţial, dar arăta un curs deteriorativ apoi. (5)

Karl Kolle (1931), urmărind cazurile de paranoia ale lui Kraepelin, sugera că acestea se suprapun cu dementia praecox. (8) În revizuirea sa asupra paranoiei, Krueger (1917) descria paranoia ca „erecţia unui sistem delirant de persecuţie şi grandoare, care este construit şi dezvoltat logic, care nu depăşeşte realităţile posibile şi care nu alterează personalitatea subiectului, cu excepţia sferei sale de interes delirant care poate diminua adaptarea sa psihosocială. (9)

Bleuler (1920) a preluat descrierea paranoiei de către Kraepelin şi a susţinut existenţa unor baze pur psihogene pentru paranoia, în contrast cu schizofrenia. (10) Descriind paranoia ca pe o „reacţie psihopatologică" sau „psihoză situaţională", el a generalizat definiţia pentru a include cazuri cu halucinaţii, forme paranoide ale dementia praecox (pe care a renumit-o schizofrenie) şi un grup intermediar; el considera paranoia, descrisă de Kraepelin, atât de rară încât nu justifică o clasificare aparte şi sugera o mai atentă explorare a simptomelor schizofrene în aceste cazuri.

Schneider descria paranoia ca pe un tip periferic de psihoză schizofrenă (1949). (11)

De la mijlocul secolului XX, paranoia a fost privită ca o curiozitate, majoritatea cazurilor fiind absorbite de schizofrenie; mulţi psihiatri, pur şi simplu, i-au negat existenţa. În ciuda acestui fapt, diferiţi psihiatri au continuat să contribuie la speculaţii cu privire la natura delirurilor şi a paranoidiei.

Din 1970 încoace, interesul legat de paranoia a început să reapară şi o viziune mai optimistă de tratament a apărut. George Winokur (1977) şi Kendler (1980, 1981) subliniază necesitatea acordării unui interes mai mare psihozelor paranoide. Winokur renumeşte aceste boli ca şi tulburări delirante. Kendler (1980) elaborează criteriile lui Winokur şi sugerează o divizare a acestora în tulburări delirante simple (fără halucinaţii) şi tulburări delirante halucinatorii. (12,13,14)

În 1987, DSM-III-R (15) a revenit la o descriere a bolii, care a fost în esenţă, cea dată de Kraepelin, cu excepţia faptului că halucinaţii non-proeminente au fost admise, şi a redenumit-o tulburare delirantă (paranoidă), acum simplificată la tulburare delirantă în DSM-IV şi ICD- 10.

Parafrenia şi parafrenia tardivă – istoric

În 1913, Kraepelin a introdus o condiţie nosologică distinctă „parafrenia”. Aceasta reprezenta o psihoză funcţională distinctă de paranoia şi dementia praecox, ce se dezvolta mai târziu decât dementia praecox, era o boală mai uşoară decât aceasta şi era similară cu schizofrenia paranoidă de astăzi: cu delir fantastic şi halucinaţii, dar cu mai puţine tulburări de gândire, cu o mai bună păstrare a afectivităţii, cu o mai puţină deteriorare a personalităţii şi cu o mai bună păstrare a voliţiei. El vedea parafrenia ca o boală intermediară între dementia praecox şi paranoia. (16)

El a identificat patru forme:

a) Sistematică: cu dezvoltarea insidioasă a unui sistem delirant de persecuţie şi exaltare

b) Expansivă: idei de grandiozitate şi euforie moderată

c) Confabulatorie: memorie falsificată

d) Fantastică: idei delirante extraordinare, incoerente şi schimbătoare

Prima descriere sistematizată a trăsăturilor paranoide cu debut la vârstnici a fost publicată sub titlul de Paranoia de involuţie (Kleist,1913). Kleist, deşi specula posibila contribuţie a factorilor organici în dezvoltarea simptomelor psihotice, concluziona faptul că paranoia de involuţie era puţin probabil să fie determinată de o cauză degenerativă primară sau demenţă vasculară. El a remarcat că trăsăturile clinice sunt foarte asemănătoare cu cele descrise de Kraepelin, ca şi parafrenie. (17)

Mayer (1921) preia mai departe în urmărire cazurile de parafrenie ale lui Kraepelin şi le schimbă validitatea categorială, susţinând că acestea au o evoluţie asemănătoare cu a celor cu dementia praecox. De atunci, parafrenia a început să fie tot mai frecvent văzută ca o schizofrenie cu debut tardiv sau tulburare schizofrenia-like cu prognostic favorabil. (18)

În 1952, Roth şi Morrisey au descris un grup de pacienţi vârstnici ce prezentau un delir paranoid sistematizat în care semnele de demenţă organică, confuzie susţinută sau tulburare afectivă erau absente. Autorul susţinea faptul că tulburarea se dezvoltă pe o personalitate şi un intelect bine conservat şi se asociază frecvent cu halucinaţii, fenomene de

pasivitate şi alte tulburări voliţionale. (19) Kay şi Roth (1961) utilizează termenul de parafrenie tardivă pentru denumirea acestei entităţi. (20)

Începând cu anii '60, discuţiile despre natura parafreniei tardive şi tulburările conexe s-au concentrat în jurul a două puncte de vedere contradictorii:

a) Parafrenia tardivă nu este altceva decât expresia schizofreniei la vârstnici (Fish, 1960; Gold, 1984; Grahame,1984).

b) Simptomele paranoide apărute la vârstnici sunt genetic diferite de schizofrenie şi apar din interacţiunea complexă a diferiţilor factori patogeni cu vârsta înaintată (Funding, 1961; Post, 1966; Herbert & Jacobson, 1967; Almeida et al, 1992). (21, 22)

Există puţine descrieri recente ale parafreniei kraepeliniene şi practic niciun studiu nu a fost efectuat în ultimii 60 de ani. Totuşi, o cercetare recentă, condusă de Ravindran şi colab., pare să confirme faptul că parafrenia poate fi uşor recunoscută pe baza unor criterii predeterminate şi poate fi diferenţiată de schizofrenie. (23)

În prezent, elementele definitorii sunt realizate de:

– caracterul fantastic al temelor delirante, cu pondere majoră a imaginarului

– juxtapunerea unei lumi imaginare realului, în care bolnavul continuă să se adapteze bine;

– menţinerea îndelungată a nucleului personalităţii

– predominanţa limbajului asupra acţiunii.

Termenul de parafrenie nu se mai întâlneşte în DSM-IV-TR sau ICD-10-WHO, şi mai este foarte rar utilizat în practica psihiatrică modernă.

Circumscriere actuală

Paranoia şi Parafrenia mai sus descrise şi îşi regăsesc locul în ICD-10 în cadrul categoriei diagnostice *Tulburarea delirantă* alături de Psihoza paranoidă şi Delirul senzitiv de relaţie. Descrisă de Kretschmer, această ultimă tulburare (delirul senzitiv de relaţie) este un delir de interpretare care se instalează insidios pe fondul unei personalităţi premorbide senzitive; este un delir „de relaţie", declanşat brusc de conflictul dintre bolnav şi anturajul imediat (familie, vecini, colegi). Debutul este marcat

de obicei de circumstanţe umilitoare, eşecuri sentimentale care rănesc orgoliul crescut al subiectului. Delirantul senzitiv are brusc revelaţia că persoane din anturaj îi cunosc gândurile ascunse, râd de nenorocirile sale, îl arată cu degetul etc. Delirul apare frecvent la subiecţii rezervaţi, timoraţi, timizi, cu pulsiuni sexuale inhibate, cum sunt femeile în vârstă, necăsătorite, vârstnicii celibatari. (24) Psihoza paranoidă este asimilată cu tipul paranoid al tulburării delirante.

În ICD-10, la Tulburarea delirantă persistentă, găsim însă şi categoria diagnostică Alte tulburări delirante persistente, ce permite prezenţa şi de simptome schizofrene (alte decât delirul) care, însă, nu sunt destul de substanţiale pentru un diagnostic de schizofrenie.

Conform ICD-10 WHO (1) **avem**:

F 22. Tulburarea delirantă persistentă

Acest grup de tulburări se caracterizează prin dezvoltarea fie a unui singur delir, fie a unui set de deliruri corelate, care sunt, de obicei, peristente, şi uneori pe toată durata vieţii.

Continuţul delirului/delirurilor este foarte variabil. Ele sunt persecutorii, hipocondriace sau de grandoare, dar pot să se refere la litigiu sau gelozie, sau să exprime convingerea pacientului, conform căreia, corpul său este deformat sau alţii cred că el miroase sau este homosexual. Alte tulburări psihopatologice sunt caracteristic absente, dar pot fi prezente în mod intermitent simptome depresive şi, în unele cazuri, se pot dezvolta halucinaţii olfactive şi tactile. Sunt incompatibile cu acest diagnostic halucinaţiile auditive, clare şi persistente, simptomele tipice schizofreniei, cum sunt delirurile de control şi tocirile marcate ale afectului, precum şi o dovadă certă a unei boli cerebrale. Totuşi, mai ales la pacienţii vârstnici, prezenţa unor halucinaţii auditive ocazionale sau tranzitorii nu exclude acest diagnostic, atât timp cât ele nu sunt tipic schizofrene şi formează numai o mică parte din tabloul clinic global. Debutul este de obicei la vârsta mijlocie, dar uneori, mai ales în cazul convingerilor de a avea un corp diform, el apare la vârsta adultă timpurie. Conţinutul delirului şi momentul emergenţei lui pot fi adesea corelate cu situaţia de viaţă a pacientului, de ex., delirurile de persecuţie la membrii minorităţilor. Separat de acţiunile şi atitudinile

direct corelate cu delirul sau cu sistemul delirant, afectivitatea, vorbirea şi comportamentul sunt normale.

Îndreptar diagnostic

Delirurile constituie cea mai mare proeminentă sau chiar singura trăsătura clinică. Ele trebuie să fie prezente cel puţin trei luni, şi să fie în mod clar personale, mai curând decât sub-culturale. Simptomele depresive sau chiar un episod depresiv complet (F 32) pot apărea intermitent, indicând că delirurile persistă.

Chiar şi când nu există o tulburare a dispoziţiei. Trebuie să nu existe dovezi ale unei boli cerebrale, sau să nu existe halucinaţii auditive sau acestea să fie doar ocazionale, şi să nu existe un istoric de simptome schizofrene (deliruri de control, transmiterea gândurilor etc.).

Include: Paranoia
Psihoza paranoidă
Parafrenia (tardivă)
Sensitiver Beziehunggswahn (delirul senzitiv de relaţie)
Exclude: Tulburarea paranoidă de personalitate (F 60.0)
Psihoza paranoidă psihogenă (F 23.3)
Reacţia paranoidă (F23.3)
Schizofrenia paranoidă (F20.0)

F 22.8 Alte tulburări delirante persistente

Aceasta este o categorie reziduală pentru tulburările delirante persistente care nu îndeplinesc criteriile pentru tulburările delirante (F22.0). Aici trebuie codificate tulburările în care delirurile sunt însoţite de voci halucinatorii persistente sau de simptome schizofrene, insuficiente însă pentru a îndeplini criteriile de la schizofrenie (F20.). Tulburările delirante cu durată mai mică de trei luni trebuie codificate totuşi, cel puţin temporar, la F 23-.

Include: Dismorfofobia delirantă
Starea paranoidă involutivă
Suspiciunea paranoidă

F22.9 Tulburarea delirantă persistentă nespecificată

Conform **ICD-10 WHO, Criterii de diagnostic pentru cercetare** (25), pentru F22 Tulburări delirante persistente, avem următoarele criterii de diagnostic:

F22.0 Tulburarea delirantă

A. Un delir sau un set de deliruri conectate, altele decât cele menţionate ca tipice schizofreniei în criteriile G1 (1) b sau d pentru F20.0-F20.3 (exemplu: altele decât cele complet imposibile sau cultural inadecvate), trebuie să fie prezente. Cele mai tipice exemple sunt cele de persecuţie, grandiozitate, hipocondriac, de gelozie sau erotoman.

B. Delirul (delirurile) de la criteriul A trebuie să fie prezent cel puţin 3 luni.

C. Criteriile generale pentru schizofrenie (F20.0-F20.3) nu sunt îndeplinite complet.

D. Nu trebuie să fie prezente halucinaţii persistente de nici un tip (pot fi prezente halucinaţii auditorii tranzitorii sau ocazionale, dar care nu sunt la persoana a III-a sau imperative).

E. Simptome depresive (sau chiar un episod depresiv (F32.-)) pot fi prezente intermitent, delirurile persistând în timpul în care nu există o perturbare de dispoziţie.

F. Simptomele nu sunt explicate mai bine de o tulburare mentală organică primară sau secundară (F00-F09), sau nu sunt rezultatul unei tulburări psihotice induse de consumul de substanţe psihoactive (F1x.5).

Posibile subtipuri: de persecuţie; litigios; de referinţă; grandiozitate; hipocondriac (somatic); gelozie; erotoman.

DSM-IV-TR-APA recunoaşte în prezent o singură entitate nosologică, *Tulburarea delirantă* (297.1) ce corespunde vechii Paranoia.

TULBURAREA DELIRANTĂ, DSM-IV-TR (2)

Elemente de diagnostic

Elementul esenţial al tulburării delirante îl constituie prezenţa uneia sau mai multor idei delirante nonbizare, care persistă cel puţin o lună (criteriul A). Diagnosticul de tulburare delirantă nu se pune dacă individul a avut cândva un tablou clinic care a satisfăcut criteriul A pentru schizofrenie (criteriul B). Halucinaţiile auditive sau vizuale, dacă sunt prezente, nu sunt proeminente. Halucinaţiile tactile sau olfactive pot fi prezente (şi proeminente) dacă sunt în legătură cu tema delirantă (de

exemplu, senzaţia că este infestat cu insecte, asociată cu ideile delirante de infestare, sau percepţia că subiectul emite un miros urât printr-un orificiu al corpului, asociată cu idei delirante de referinţă). Indiferent de impactul direct al ideilor delirante, funcţionarea psihosocială nu este marcat deteriorată, iar comportamentul nu este nici straniu şi nici bizar (criteriul C). Dacă, concomitent cu ideile delirante, survin episoade depresive, durata totală a acestor episoade afective este relativ scurtă, comparativ cu durata totală a episoadelor delirante (criteriul D). Ideile delirante nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (de exemplu, cocaina) sau unei condiţii medicale generale (de exemplu, maladia Alzheimer, lupusul eritematos sistemic) (criteriul E).

Deşi precizarea faptului că ideile delirante sunt (sau nu) bizare este considerată a fi extrem de importantă în a distinge între tulburarea delirantă şi schizofrenie, „bizareria" poate fi dificil de judecat, în special prin secţiune transversală prin diferite culturi. Ideile delirante sunt considerate bizare dacă sunt net implauzibile, ininteligibile şi nu provin din experienţele vieţii cotidiene (de exemplu, convingerea unui individ, cum că un străin i-a îndepărtat organele interne şi i le-a înlocuit cu organele altcuiva, fără să lase niciun fel de plăgi sau cicatrici). Din contră, ideile delirante nonbizare implică situaţii care pot fi concepute ca survenind în viaţa reală (de exemplu, faptul de a fi urmărit, otrăvit, infectat de la distanţă ori înşelat (a) de soţ (ie) sau de amant (ă).

Funcţionarea psihosocială este variabilă. Unii indivizi par a fi relativ indemni în rolurile lor interpersonale şi profesionale. La alţii, deteriorarea poate fi substanţială şi include o funcţionare profesională redusă sau absentă şi izolare socială. Când în tulburarea delirantă este prezentă reducerea funcţionării psihosociale, aceasta este consecinţa directă a convingerilor delirante însăşi. De exemplu, un individ, care este convins că va fi ucis de „ mafia ucigaşilor plătiţi", îşi va lăsa serviciul şi va refuza să mai iasă din casă decât, poate, noaptea târziu şi îmbrăcat cu totul diferit de vestimentaţia sa normală. Toate aceste comportamente reprezintă o comportare inteligibilă de a preveni identificarea şi uciderea sa de către presupuşii asasini. Din contră, funcţionarea inadecvată din schizofrenie se poate datora atât simptomelor pozitive, cât şi celor

negative (în special avoliţiei). De asemenea, o caracteristică comună a indivizilor cu tulburare delirantă o constituie normalitatea aparentă a comportamentului şi aspectului lor, atunci când nu sunt discutate ideile lor delirante ori ei nu trec la acţiune conform acestora. În general, funcţionarea socială şi maritală este posibil să fie mai afectată decât funcţionarea intelectuală şi profesională.

CRITERII DE DIAGNOSTIC

A. Idei delirante nonbizare (adică, implicând situaţii ce survin în viaţa reală, cum ar fi faptul de a fi urmărit (ă), otrăvit (ă), infectat (ă), iubit (ă) de la distanţă, înşelat (ă), de soţ (ie) sau de amant (ă) ori de a avea o maladie) cu o durată de cel puţin o lună.

B. Criteriul A pentru schizofrenie nu a fost satisfăcut niciodată.

Notă: Halucinaţii tactile şi olfactive pot fi prezente în tulburarea delirantă, dacă sunt în raport cu tema delirantă.

C. În afara impactului ideii (ideilor) delirante ori a semnificaţiilor sale (lor), funcţionarea nu este deteriorată semnificativ, iar comportamentul nu este în mod evident straniu sau bizar.

D. Dacă episoadele afective au survenit concomitent cu ideile delirante, durata lor totală a fost scurtă în raport cu durata perioadelor delirante.

E. Perturbarea nu este urmarea efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (de exemplu, un drog de abuz, un medicament) sau, ale unei condiţii medicale generale.

De specificat tipul (următoarele tipuri sunt stabilite pe baza temei delirante predominante):

Tip erotoman: idei delirante, cum că o altă persoană, de regulă de condiţie socială mai înaltă, se află în relaţii amoroase cu individul (a).

Tip de grandoare: idei delirante de valoare, putere, cunoştinţe, identitate, sau o relaţie specială cu o divinitate sau o persoană faimoasă.

Tip de gelozie: idei delirante cum că partenera (partenerul) sexual (a) al individului (individei) este infidel (a).

Tip de persecuţie: idei delirante, cum că persoana respectivă (ori cineva de care persoana e apropiată) este tratat cu răutate într-un anumit mod.

Tip somatic: idei delirante, cum că persoana are un defect fizic sau o condiţie medicală generală.

Tip mixt: idei delirante caracteristice pentru mai mult decât unul dintre tipurile de mai sus, dar niciuna dintre ele nu predomină.

Tip nediferenţiat

Epidemiologie

Tulburările delirante persistente sunt considerate în general afecţiuni rare, deşi toţi autorii recunosc faptul că numărul cazurilor identificate de către clinica psihiatrică este mult mai mic decât cel real, ca urmare a faptului că aceşti pacienţi rareori cer ajutor medical psihiatric. Astfel că, datele privind prevalenţa sau incidenţa acestor tulburări sunt subestimative şi variază de la un autor la altul. Tulburările delirante persistente sunt considerate de unii autori ca reprezentând 2,7% din psihozele funcţionale. În populaţia generală, incidenţa şi prevalenţa acestora, la 100 000 de persoane, este considerată 0,7-3,0, respectiv 24-30. (5)

În ceea ce priveşte repartiţia pe sexe a acestora, de asemenea, rezultatele sunt inconstante, unii autori menţionează o frecvenţă mai crescută la sexul feminin, în timp ce alţii susţin contrariul. Este acceptat, faptul însă, că delirul de persecuţie şi cel de gelozie este mai fecvent la bărbaţi, iar cel erotoman, la femei.

Subtipurile Tulburărilor delirante

După cum s-a menţionat mai sus, DSM IV recunoaşte 5 tipuri specifice (erotoman, grandoare, gelozie, persecuţie şi somatic), iar ICD 10 recunoaşte pe lângă aceste subtipuri şi pe cel litigios şi de referinţă.

Tulburarea delirantă: subtipurile de persecuţie şi litigios (procesoman)

În mintea celor mai mulţi oameni, delirul de persecuţie este arhetipul „paranoiei”, acest tip de delir fiind cel mai frecvent întâlnit. Cu toate acestea, este surprinzător faptul că literatura este foarte săracă în descrieri concise despre fenomenologia afecţiunii şi, în general, spune relativ puţine lucruri despre delirul de persecuţie. (26)

Caractersitici clinice

Prin definiţie, afecţiunea este o tulburare psihotică cronică cu un sistem delirant bine sistematizat şi cu o relativă cruţare a personalităţii. Se circumscrie ca trăire a sentimentului de ostilitate din partea altor persoane considerate a avea o atitudine nefavorabilă, o tendinţă ostilă, agresivă asupra subiectului. Masca sa psihologică e suspiciunea. Convingerile sunt extrem de stabile şi de obicei, cu trecerea timpului, creşte elaborarea lor. Sunt prezente trăiri psihopatologice ce pot fi considerate ca precursoare paranoidiei (anxietate generalizată, disforie) şi altele, în marginea paranoidiei, dar nu totdeauna de intensitate delirantă (marginal delirante). Elementele de grandoare nu sunt neobişnuite, individul acceptând că el este în centrul atenţiei maligne. Persoanele implicate în sistemul de persecuţie pot fi din cadrul rudelor, vecinilor, doctorilor, poliţiei, diplomaţi din guvern, organizaţii de securitate şi alţii.

Mulţi indivizi sunt capabili să ascundă delirul, cel puţin o perioadă de timp, dar din cauza fricii de vătămare, ei tind să se izoleze tot mai mult. Dacă trăiesc singuri, pot ajunge să fie priviţi ca persoane ciudate, dar dacă rămân în contact cu societatea, suspiciozitatea şi furia pot deveni evidente ajungându-se la situaţii conflictuale în cadrul familiei, cu autorităţile sau alte persoane din comunitate (27).

În ciuda reputaţiei „paranoiei" privind violenţa, doar o mică parte din aceşti indivizi recurg la agresiune, dar cei care o fac, pot fi foarte periculoşi don cauza convingerilor lor delirante fără de rezervă şi vor acţiona în consecinţă. Dezinhibiţia poate fi provocată uneori de consumul de alcool sau droguri, ceea ce face ca aceste situaţii să fie şi mai instabile.

În mod obişnuit pacientul refuză să vadă un psihiatru în mod voluntar, acest lucru realizându-se doar după o situaţie medico-legală, după un comportament inacceptabil al acestuia, şi în acest caz, este prea puţin cooperant.

Varianta litigioasă (procesomană) a subtipului de persecuţie (paranoia cverulentă/revendicativă)

La unii indivizi cu tulburare delirantă există un sentiment profund şi persistent că au fost nedreptăţiţi într-un fel sau altul, aceştia solicitând permanent despăgubiri sau îndreptări, fie pe cale personală,

fie pe cale legală. În unele cazuri este posibil ca iniţial să fi existat un prejudiciu autentic şi, de asemenea, se poate ca despăgubirea să fi fost nesatisfăcătoare, dar preocupările ulterioare privind „dreptatea" devin interminabile deoarece nu există o soluţionare satisfăcătoare.

Poate acest grup nu este mare, dar generează multă publicitate în mass-media. Cazurile tind să fie raportate mai frecvent în literatura juridică şi, într-o oarecare măsură, în psihiatria forensică, şi mai rar în psihiatria generală. Ca în multe cazuri de tulburare delirantă, reclamaţiile şi comportamentul secundar pot părea coerente şi rezonabile la început, dar, de-a lungul timpului, solicitările lor permanente şi interminabile încep să ridice suspiciunea unei patologii. Chiar şi atunci, puţine lucruri pot fi făcute, iar hărţuirea oficialităţilor şi a sistemului judiciar poate fi acceptată pentru o perioadă surprinzător de lungă, atâta timp cât persoana nu poate fi percepută ca o persoană cu periculozitate socială (28, 29).

Goldstein (30) a descris 3 variante caracteristice:

– „inculpatul hipercompetent", care foloseşte litera legii până, şi dincolo de limitele sale, fără a acorda atenţie sensului real al legii;

– „paranoidul, parte într-o procedură de divorţ", care adesea este consumat de gelozie şi urmăreşte să se răzbune pe fosta soţie, pe avocaţii ambelor părţi şi chiar pe judecător;

– „martorul reclamant paranoid" care iniţiază litigii fără sfârşit în ciuda repetatelor hotărâri nefavorabile.

Toţi aceşti indivizi îşi continuă revendicările într-o manieră determinată, văd conspiraţii în fiecare colţ şi sunt adesea lipsiţi de scrupule, denaturând flagrant faptele, astfel încât să se potrivească cu credinţele lor.

Tulburarea delirantă – subtipul somatic (Psihoza hipocondriacă monosimptomatică)

Sănătatea reprezintă un aspect important, în special în ţările dezvoltate. Însă sunt mulţi oameni îngrijoraţi excesiv în ceea ce priveşte sănătatea lor, iar o parte dintre aceştia prezintă preocupări patologice (privind sănătatea). Acestea se pot transforma în hipocondrie, care constă în convingerea persistentă a existenţei unei afecţiuni somatice în absenţa dovezilor obiective, asociate cu interpretarea eronată a senzaţiilor

corporale. În multe cazuri subiectul prezintă anumite grade de tulburare a schemei corporale, uneori acestea fiind extreme (31, 32).

Hipocondria este comună şi poate fi o trăsătură de personalitate, dar poate totodată, să însoţească multe afecţiuni psihiatrice, atât delirante, cât şi non delirante. Este prezentarea caracteristică a subtipului somatic din cadrul tulburării delirante. Hipocondria în tulburarea delirantă se poate asemăna, superficial, cu tulburarea somatoformă, depresia cu simptome psihotice sau tulburarea obsesiv-compulsivă, dar o examinare atentă va dezvălui patologii subiacente foarte diferite (26).

Caracteristici clinice

Manifestările subtipului somatic din cadrul tulburării delirante cuprind patru domenii tematice majore:

1. Deliruri care implică pielea
2. Deliruri care implică urâţenia şi diformitatea (deliruri dismorfice)
3. Deliruri care implică mirosul corpului şi halena
4. Diverse

Deliruri care implică pielea

În cadrul delirului de infestare a pielii, pacientul insistă că are organisme, de obicei insecte care se târăsc pe suprafaţa pielii şi uneori pătrund în piele sau sub unghii. În cele mai multe cazuri, pacientul nu poate vedea creaturile, dar pot exista descrieri grafice ale acestora. Aceasta poate reprezenta o halucinaţie vizuală, dar de obicei sunt proiecţii ideatice.

Delirul cu paraziţi care pătrund profund sub piele este adesea atribuit viermilor, iar senzaţiile interne sau fasciculaţiile musculare sunt interpretate ca dovadă a activităţii acestora. Uneori, pacientul crede că viermii s-au răspândit în tot corpul sau migrează dintr-o parte în alta.

În delirul care implică corpuri străine discrete neînsufleţite, de obicei pacientul spune că sunt ouă de paraziţi. La unii indivizi, acest delir este asociat cu o dorinţă irezistibilă de a-şi scărpina pielea, putând rezulta multiple escoriaţii adânci.

Diestezia cutanată cronică este o senzaţie persistentă de arsură la nivelul pielii sau a mucoaselor, uneori generalizată, alteori limitată la

plângeri ca glosodinia sau vulvodinia. O mică parte dintre aceşti pacienţi par a avea plângeri monodelirante (33, 34).

Un subgrup de pacienţi cu tricotilomanie sau onicomanie, are tulburări delirante şi smulgerea părului sau rosul unghiilor pot face parte din încercarea de a scăpa de paraziţi.

Delirul şi comportamentele asociate, de obicei, apar pe trăsături de personalitate bine păstrate şi pacientul prezintă adesea acuze foarte clare şi aparent raţionale, convingând mulţi doctori, cel puţin o perioadă, că există cu adevărat o afecţiune fizică. Cu toate acestea, niciun tratament somatic nu funcţionează şi acuzele devin tot mai nerezonabile şi frenetice. Suferindul nu poate fi convins ca infestarea nu există şi devine, de obicei, foarte supărat din cauza „incompetenţei" dermatologului pe care l-a consultat.

Uneori, istoria infestării este prezentată în detaliu, probabil implicând un eveniment princeps, cum ar fi o muşcătură de insectă.

Semnul „cutia de chibrituri" sau „ recipientul pentru medicamente", în care pacientul păstrează insectele sau ouăle, este tipic; acestea aproape întotdeauna se dovedesc a fi mucus uscat, piele exfoliată sau scame (35). Adesea există o preocupare continuă pentru curăţenie, atât cea corporală ,cât şi cea a preajmei. Uneori aceştia apelează la tratamente bizare şi chiar periculoase, cum ar fi aplicarea apei fierbinţi sau a substanţelor corozive pe piele. Partea normală a psihismului e dominată de sentimentul de ruşine sau de teama de a nu răspândi infecţia, prin urmare apare izolarea socială progresivă, iar frecventarea doctorilor rămâne practic singura activitate din afara casei.

Delirurile dismorfice

„Dismorfofobia", reprezintă un termen vechi ce implică frica morbidă de a fi deformat, încă se mai foloseşte şi pentru a descrie cazurile de delir din această categorie, deşi ar trebui să fie abandonat, deoarece este un termen vag, care nu face diferenţa între acuzele delirante şi cele nedelirante (36). În continuare ne vom referi doar la cazurile tipice de delir, care se prezintă cu credinţe false de urâţenie sau deformitate. În unele cazuri, poate să existe o deformare minoră, însă plângerile pacientului sunt mult exagerate, comparativ cu gradul deformării şi sunt susţinute delirant.

O anumită parte anatomică este incriminată adesea de individ, precum nasul, urechile, sânii etc. sau alteori întregul corp este perceput ca abnormal, astfel că anumite cazuri de aparentă anorexie nervoasă sau bulimie nervoasă pot să aibă la bază o tulburare delirantă.

Mulţi pacienţi cu delir dismorfic merg de la un chirurg la altul, pentru a cere intervenţii chirurgicale pentru corectarea defectului şi, de cele mai multe ori, sunt refuzaţi, însă sunt şi chirurgi care nu remarcă absurditatea cererii şi operaţia se poate desfăşura. Unele cazuri se pot rezolva prin această operaţie, altele însă pot înrăutăţi patologia psihiatrică, pacientul nefiind mulţumit de operaţie.

Ţinând cont de posibilitatea unui continuum între delirul somatic şi tulburarea de somatizare severă, uneori diferenţele între cele două tipuri de patologii este destul de greu de efectuat.

Delirul de miros sau halitoză

În această situaţie este foarte greu de făcut diferenţa dintre delir şi halucinaţia olfactivă. Termenul „sindrom de referinţă olfactiv" este frecvent folosit pentru a descrie delirurile olfactive. Uneori pacienţii afirmă că ei nu simt în acel moment mirosul, dar că el există pentru că observă remarcile celor din jur sau comportamentul evitant al celorlalţi. În alte cazuri, duhoarea este descrisă expresiv şi consistent (cauciuc ars sau fecale etc.), delirul, în acest caz, fiind însoţit de halucinaţii. Pot să existe explicaţii (precum flatulenţa, transpiraţia anormală, probleme sinusale sau dentare) sau nu (37, 38).

Teme delirante diverse (26)

Deşi ar putea exista o multitudine de conţinuturi delirante, în practică găsim frecvent doar câteva. Astfel au fost descrise următoarele

Dentale (39)

Deşi dentiţia sa este satisfăcătoare, pacientul insistă că amprenta sa dentală este anormală şi recurge la diverse tratamente corective la diferiţi dentişti. Aceasta a fost denumită „sindromul muşcăturii fantomatice" şi se însoţeşte frecvent de acuze de dureri faciale care nu au însă o bază organică. Pot exista, de asemenea, acuze delirante referitor la deformări ale gurii sau articulaţiei temporo-mandibulare.

Deliruri privind boli cu transmitere non-sexuală

Anumiţi pacienţi pot fi convinşi de faptul că determină boli la alţii (exemplu, tuberculoza) şi le susţin cu diferite evidenţe, precum „toţi încep să tuşească când eu intru în cameră”.

Deliruri privind boli cu transmitere sexuală (40)

Un subgrup de pacienţi dezvoltă convingerea că sunt purtători de boli venerice, deşi nu există dovezi ale unui posibil risc de contaminare. În trecut se incrimina sifilisul, însă, în prezent, prim planul tematic este ocupat de SIDA. Testele repetitive negative nu reuşesc să liniştească subiectul.

Tulburarea delirantă: **subtipul de gelozie**

Uneori este cunoscut ca şi sindromul Othello, dar termenul nu este recomandat din cauza specificităţii sale scăzute.

Gelozia patologică

Când gelozia pare justificabilă, este privită ca şi normală, şi în general este acceptată de societate dacă nu este însoţită de manifestări antisociale. În zilele noastre este dezaprobată violenţa din gelozie, dar în unele comunităţi mai sunt prezente crimele pasionale, crime efectuate din gelozie. Acest lucru este mai frecvent întâlnit din partea bărbaţilor.

Cobb (41) a propus următoarele aspecte clinice ca definitorii pentru gelozia patologică, fie că este nevrotică sau psihotică:

1. Comportamentul şi gândirea de gelozie sunt nerezonabile din punct de vedere al intensităţii şi expresivităţii;
2. Individul gelos este convins de vinovăţia soţiei, deşi evidenţele pentru cei din jur par nerezonabile;
3. O boală psihică este prezentă şi poate fi asociată cu gelozia anormală;
4. La unele persoane se pot remarca trăsături de personalitate ce constă în gelozie, suspiciune şi posesivitate;
5. Gelozia persistă excesiv şi se consolidează singură;
6. Gelozia patologică se focusează pe o persoană specifică;

În gelozia nevrotică, care este asemănătoare sub anumite aspecte bolii obsesiv-compulsive, există o conştientizare a emoţiilor şi uneori a iraţionalităţii acesteia. În gelozia delirantă, pacientul este convins de aceasta, iar aceasta începe să îi acapareze aproape tot timpul. Contra-argumentele sunt respinse de acesta. El poate să fie încă funcţional

în alte domenii de activitate, şi poate să atragă şi pe alţii în convingerea sa delirantă.

Impactul geloziei patologice

Gelozia delirantă este agonizantă atât pentru pacient, cât şi pentru persoana acuzată de infidelitate. Aceasta din urmă este supusă unui abuz emoţional, iar indignarea sa, protestele şi dovezile inocenţei sale sunt respinse brutal de acuzator. Violenţa fizică, în special din partea bărbaţilor, este frecventă şi, la o parte din cazuri, se finalizează cu homicid, uneori urmat de sinucidere (42). Multe dintre victimele geloziei sunt prea terifiate să vorbească, iar în cazul concubinajului, acestea acceptă căsătoria în încercarea de a opri acuzaţiile.

Trăsături clinice

Credinţa persoanei în infidelitatea celuilalt este absolută şi nu acceptă nicio contrazicere. Există, asociat, multă iritabilitate, disperare şi, în unele cazuri, agresivitate. Perioade de timp din ce în ce mai mari sunt consumate de pacient pentru a culege dovezi care să-i susţină delirul, iar situaţii obişnuite sunt interpretate în favoarea delirului; astfel, o inocentă pată poate fi interpretată ca spermă. Victima este supusă unei supravegheri continue şi unor nesfârşite interogatorii.

Paradoxal, când persoana geloasă este supusă amănunţit unui interogatoriu referitor la dovezile pe care le are, acestea sunt vagi, însă dacă se menţionează acest lucru pacientului, acesta devine iritabil, continuând să-şi susţină poziţia. Persoana geloasă evită să acteze decisiv pentru demonstrarea vinovăţiei partenerului sau inocenţei acestuia, această pasivitate fiind interpretată ca un deficit voliţional.

Cum s-a mai menţionat, acest delir este mai frecvent la bărbaţi, dar acest aspect poate fi un artefact al faptului că aceştia actează mai vizibil şi sunt mai uşor de descoperit decât femeile. De asemenea, există o legătură între consumul cronic de alcool, sau abuzul de amfetamine şi cocaină, şi delirul de gelozie, consum care este mai frecvent la bărbaţi.

Tulburarea delirantă: subtipul erotoman

În erotomanie, pacientul are sentimente erotice puternice faţă de altă persoană şi crede că acea persoană nutreşte acelaşi tip de sentimente faţă de ea. Credinţa este, în majoritatea cazurilor, delirantă,

descriindu-se însă şi cazuri nedelirante. S-au descris şi situaţii în care persoana iubită nu există, însă de cele mai multe ori aceasta este reală, însă fără să cunoască situaţia existentă. Acest fenomen a fost cunoscut ca şi sindromul Clerambault.

Clerambault distingea erotomania „pură" sau „primară" de alte cazuri care erau plurisimptomatologice (43). Forma „pură", descrisă de acesta, se suprapune aproximativ cu descrierea modernă a tulburării delirante, forma erotomană. În literatura mai veche se menţiona faptul că delirul erotoman apare mai frecvent la femei, în special la domnişoarele „bătrâne", dar din ce în ce mai multe cazuri de bărbaţi au fost menţionate în ultimul timp. La ambele sexe sunt descrise emoţii heterosexuale, însă există documentaţie şi de cazuri de homosexualitate pentru ambele sexe.

Trăsături clinice

Pacientul tânjeşte după persoana iubită şi crede că această situaţie este reciprocă. Persoana dorită este adesea inaccesibilă social, fiind vedetă sau o persoană cu status social superior. Rareori se vorbeşte despre existenţa unui contact direct cu persoana iubită. În ciuda acestui fapt, pacientul consideră că cealaltă persoană a iniţiat relaţia de iubire prin semnale ascunse sau verbal. Mulţi subiecţi experimentează sentimente erotice puternice, dar ei afirmă că relaţia lor este platonică şi de aceea cealaltă persoană manifestă o atitudine non-sexuală şi protectivă.

În multe situaţii, pacientul nu actează pentru a intra în contact cu persoana iubită, deşi scrie scrisori sau cumpără cadouri pe care însă nu i le trimite. Când i se dă şansa de a interacţiona direct cu persoana iubită, pacientul găseşte diferite scuze puerile pentru a nu interacţiona cu aceasta. În cazurile în care pacientul încearcă să intre în contact direct cu persoana iubită, de asemenea, scuze false sunt folosite pentru a explica inevitabila respingere a sa.

Boala delirantă are forma tipică a unui sistem delirant bine conturat, cu menţinerea relativ constantă a trăsăturilor de personalitate şi a capacităţii de funcţionare socială. Credinţele delirante pot să fie menţinute ascunse. În situaţiile în care a fost refuzat „inexplicabil" de către persoana iubită, pacientul poate deveni periculos pentru aceasta/

acesta. Acest lucru se întâmplă mai frecvent la bărbaţi. Cel mai frecvent, comportamentul motivat delirant este de hărţuire, care, chiar dacă nu este însoţit de violenţă, prin intruzivitatea şi insistenţa sa, persoana iubită devine speriată şi uimită de situaţie şi de acuzaţiile altora de duplicitate.

Comportamentul agresiv sever se poate manifesta prin atacuri, răpire sau chiar crimă, uneori a persoanei iubite sau alteori a unei cunoştinţe a persoanei iubite şi care este văzută ca un rival. Un alt comportament, care a beneficiat în ultimul timp de atenţie, este cel de urmărire al victimei, care nu cunoaşte identitatea persoanei care o urmăreşte.

În timp ce femeile sunt mai puţin înclinate spre acte de agresivitate, acestea îşi manifestă falsele credinţe prin căi mai expresive. Astfel, aceasta poate aclama în public faptul că doctorul, psihoterapeutul sau profesorul său nutreşte sentimente erotice puternice faţă de ea. Dacă aceasta are o personalitate bine conservată, este coerentă, cu încredere totală în propria-i poveste şi o susţine cu vehemenţă şi încredere totală, este aproape imposibil să convingi tot publicul sau autorităţile că acuzaţiile sunt total false.

Debutul poate fi insidios sau aparent brusc. Halucinaţiile pot fi prezente uneori, dar nu sunt proeminente. Ocazional, prezenţa halucinaţiilor tactile îl duc pe pacient la gândul că a fost vizitat de persoana iubită în cursul nopţii (uneori se aseamănă cu sindromul incubus).

Multe cazuri rămân nediagnosticate până când pacientul nu manifestă şi expresiv pasiunea existentă. Cea mai comună situaţie este aceea în care pacientul, după ani de suferinţă în tăcere, devine depresiv necesitând tratament, iar pe parcursul interviului, să iasă la iveală delirul. Tot atunci, se găseşte asociat multă suferinţă şi uneori furie. Însă, dacă pacientul continuă să fie secretos în continuare, istoria delirului nu poate fi obţinută. La pacienţii căsătoriţi, partenerul poate fi total necunoscător faţă de delirul existent de ani buni (44).

Tulburarea delirantă: subtipul grandios

Acest subtip nu este surprinzător prin conţinutul său. Un individ care este de obicei voios, chiar exaltat, şi care crede despre el că este bogat sau puternic, nu necesită neapărat ajutor, îndeosebi psihiatric. Dacă acesta rămâne cu o bună funcţionare în comunitate, delirul

lui poate rămâne nedetectabil. Anumiţi indivizi îşi valorifică delirul prin aderenţa la diferite organizaţii extremiste, grupuri religioase apocaliptice sau secte privitoare la judecata de apoi. Uneori aceste grupuri dezvoltă calităţi maligne, sub conducerea unui lider delirant dar carismatic, a cărui influenţă este menţinută şi prin persecuţie. Cei care împărtăşesc aceleaşi idei sunt impresionabili uşori şi sunt atraşi într-un fel de psihoză în masă (45).

Caracteristici clinice

Puţinele cazuri observate până în prezent par a se încadra în două categorii. Prima cuprinde cazurile ale căror stare de beatitudine, extaz este atât de accentuată încât ei se neglijează total în îngrijire. Pe ceilalţi îi găsim în custodii, după ce au comis fapte reprobabile sub influenţa delirului.

Boala trebuie diferenţiată de următoarele:

– Mania, în care grandiozitatea este asociată cu euforia, hiperactivitatea şi uneori cu iritabilitatea sau suspiciozitate. La fel ca şi afectivitatea care este labilă, şi simptomele de grandiozitate sunt schimbătoare;

– Schizofrenia, în care avem o marcată incongruenţă între afectul exctatic şi gândirea relativ săracă;

– Tulburările organice cerebrale, în special cu afectarea prefrontală, care conduc la labilitate afectivă, comportament dezinhibat şi un anumit grad de deficit cognitiv;

– Tulburarea de personalitate antisocială, când pacientul se simte deasupra legii şi manifestă comportament şi idei de superioritate. La aceste cazuri găsim impulsivitate marcantă, lipsa remuşcărilor şi o lungă istorie de delincvenţe.

Tulburarea delirantă: subtipul mixt sau nespecificat

Pentru prima dată, când a fost definită în DSM-IIIR, tulburarea delirantă a fost prezentată ca putând să aibă doar o temă delirantă, ca cele prezentate anterior. În DSM-IV s-a acceptat prezenţa mai multor teme delirante în acelaşi timp în cadrul tulburări delirante – subtipul mixt.

Subtipul nespecificat reprezintă o categorie reziduală în care boala trebuie să aibă forma tulburării delirante, dar în care tema delirantă este diferită de cele menţionate anterior.

Nu există date sistematizate pe subtipurile mixt sau nespecificat.

În cadrul ICD-10 se mai găseşte categoria diagnostică „**Alte tulburări delirante persistente**” (F22.8). Printre tulburările delirante descrise de-a lungul timpului şi care oficial nu se mai regăsesc în clasificările actuale, se regăseşte şi Parafrenia ce ar putea fi codată indirect în cadrul acestei categorii diagnostice.

Parafrenia

Aşa cum a fost subliniat mai sus, parafrenia este un diagnostic căzut în dizgraţie, însă dispariţia sa a lăsat un gol în repertoriul de diagnostice pe care psihiatrii fie îl ignoră, etichetând fiecare boală ca schizofrenie, fie încearcă, într-un mod ineficace, să îl înlocuiască cu diagnostice ca „psihoză atipică” sau „tulburare schizoafectivă”. Categoria ICD-10, ce reprezintă „alte tulburări delirante persistente” (F22.8), poate fi utilizată pentru cazurile de parafrenie şi ar putea, cel puţin, să denote o boală care este legată de tulburarea delirantă.

Caracteristici clinice

Descrierea parafreniei, făcută de Kraepelin (16), este similară cu cea a schizofreniei paranoide, cu delir fantastic şi halucinaţii, dar cu tulburări de gândire relativ limitate şi afectivitate bine conservată. În comparaţie cu schizofrenia, în parafrenie, personalitatea este mai puţin deteriorată şi voinţa este mai puţin afectată. Abilitatea pacientului de a comunica cu ceilalţi şi de a crea relaţii emoţionale armonioase rămâne bună. În contrast cu paranoia (în prezent definită ca tulburare delirantă), delirul nu este încapsulat, iar ideilor delirante le lipseşte structura cvasi-logică.

După cum s-a menţionat anterior, o cercetare recentă, condusă de Ravindran şi colab., pare să confirme faptul că parafrenia poate fi uşor recunoscută pe baza unor criterii predeterminate şi poate fi diferenţiată de schizofrenie (23). Aceşti pacienţi prezintă o tulburare care se potriveşte îndeaproape cu descrierea originală a lui Kraepelin. În plus, se remarcă faptul că agitaţia şi comportamentul delirant sunt predominante în stadiul acut, reprezentând, în mod frecvent, un răspuns la trăirile delirante şi halucinante. În cadrul studiului, aproape jumătate dintre pacienţi au fost descoperiţi datorită numeroaselor plângeri nejustificate pe care le-au făcut către autorităţi, indicând un eşec în evaluarea realităţii, dar cu păstrarea judecăţii sociale.

Atunci când simptomele psihotice se diminuează suficient încât sa permită o comunicare mai bună, conservarea comportamentului emoţional cald şi a sociabilităţii devine evidentă şi este în contrast cu schizofrenia tipică, dar aceste persoane vor prezenta încă tulburări de gândire pe o scară largă, multiple idei delirante şi insight slab.

Elementele definitorii sunt realizate de:

– caracterul fantastic al temelor delirante, cu pondere majoră a imaginarului;

– juxtapunerea unei lumi imaginare realului, în care bolnavul continuă să se adapteze bine;

– Menţinerea îndelungată a nucleului personalităţii;

– Predominanţa limbajului asupra acţiunii.

Boala este cronică şi progresivă în majoritatea cazurilor. Pot apărea fluctuaţii ale severităţii, dar, în prezent, acest fapt poate fi în legătură cu perioade intermitente de tratament, alternând cu non-complianţa pacientului. În ciuda relaţiilor bune pe care le stabilesc cu personalul medical şi cu ceilalţi pacienţi, parafrenicii au adesea un insight slab şi o slabă apreciere asupra bolii lor. În timpul spitalizării sunt complianţi la tratament şi de obicei răspund bine la neuroleptice, în aşa fel încât, în mod superficial, ei apar ca fiind, într-un mod remarcabil, normali în momentul externării. Totuşi, ideile delirante ramân active într-un mod acoperit şi un procent mare dintre pacienţi recad, în mod repetat, după externare, din cauza discontinuării terapiei. Din fericire, mulţi pacienţi nu suferă deteriorări majore chiar şi după mai multe acutizări.

Sindromul delirant de falsă recunoaştere

Abilitatea de a recunoaşte feţele oamenilor şi de a face diferenţa dintre ele reprezintă un proces uman fundamental şi, în mod normal, noi suntem adaptaţi la acest lucru. Nevoia biologică pentru recunoaşterea feţelor este prezentă de la naştere, iar această capacitate o achiziţionăm pe parcursul începutului vieţii.

Începând cu 1923, când Capgras şi Reboul-Lachaux au raportat, pentru prima dată, iluzia sosiilor sau „delirul dublurii”, s-a constatat un interes crescând asupra acestui fenomen de nerecunoaştere a feţei sau a persoanei. Cazurile în care delirul de falsă recunoaştere este principalul

simptom al bolii, sunt, din multe puncte de vedere, similare cu cele delirante persistente. Trebuie menţionat faptul că acesta poate apărea în manieră superficială, ca şi simptom secundar, în cazuri de schizofrenie, de tulburare afectivă severă sau demenţă, iar în cadrul acestora apare mai degrabă ca un fenomen decât ca un sindrom (46).

Trăsături clinice (47)

Există patru variante principale ale acestui sindrom:

– Sindromul Capgras, în care pacientul percepe în mod fals faptul că o persoană apropiată (prieten, rudă) a fost înlocuită de o alta, aproape identică, un dublu;

– Sindromul Fregoli, unde pacientul crede că unul sau mai mulţi indivizi pot lua înfăţişarea unor persoane familiare pacientului, cu scopul de a-l persecuta sau frauda;

– Intermetamorfoza, în care pacientul crede că persoanele din jur şi-au schimbat identitatea între ei, astfel A devine B, B devine C, şi aşa mai departe;

– Sindromul dublului subiectiv, în care pacientul este convins că exact un dublu al său există, un fel de Doppelganger fenomen.

În special în cazul fenomenului dublu subiectiv pot apărea simptome şi din cadrul celorlalte variante. Pacientul este convins de înşelăciune, simte că ceva este în neregulă, iar substituţia găseşte că nu este realizată perfect. Mulţi dintre cei afectaţi sunt extrem de tensionaţi şi speriaţi, deoarece ei sunt convinşi că substituţia s-a realizat cu scopul de a-i răni. În unele cazuri, pacienţii devin furioşi şi atacă cu considerabilă violenţă „impostorul". Convingerea pacientului este de intensitate delirantă şi nu poate fi schimbată prin contraargumente sau prin dovezi.

În unele cazuri, substituţia nu implică doar persoane, ci şi locuri sau obiecte. O mixtură de depersonalizare şi derealizare nu este necomună, în special în stadiile iniţiale.

Sindromul de falsă recunoaştere a fost privit ca o curiozitate până recent şi nu a fost inclus în DSM-IV sau ICD-10. Dacă acest fenomen apare pe parcursul altei boli, precum schizofrenia, atunci, bineînţeles, este văzut ca un simptom al acestei boli. Dacă este văzut însă ca principalul aspect al acelei psihoze, atunci trebuie privit ca o tulburare *sui generis*.

La cazurile unde există un discret sistem delirant survenit pe un câmp de conştiinţă clar şi pe o personalitate relativ intactă, ar fi normal să i se atribuie pacientului un nou statut în cadrul Tulburării delirante (DSM- IV) sau a Tulburărilor delirante persistente (ICD-10).

Polul psihozelor delirante şi interferenţa lor cu celelalte psihoze

Înţelegerea şi delimitarea psihozelor au reprezentat întotdeauna o provocare majoră.

Istoria conceptualizării psihozelor a recunoscut câteva entităţi nosologice clasice:

– schizofrenia şi psihozele de model schizofren;
– psihoza maniaco-depresivă;
– paranoia;
– psihozele atipice.

Dacă psihoza maniaco-depresivă, ca şi entitate nosologică, a cunoscut, de la Kraepelin şi până la Leonhard şi Keskal, o evoluţie liniară, cu acceptarea formelor particulare ale patologiei afective, conceptul de schizofrenie a avut parte (şi încă mai are) de cele mai multe controverse. Desi Schizofrenia (fosta Dementia Praecox) este considerată de-a lungul psihiatriei ca o entitate clinică stabilă, definirea sa şi graniţele sale au suferit continue modificări de-a lungul timpului. Asupra acestui concept, cele mai importante amprente le-au lăsat Kraepelin, Bleuler, Jaspers şi Kurt Schneider.

Kraepelin nu a prevăzut criterii specifice de definire, însă a subliniat evoluţia longitudinal cronică cu deteriorarea pacientului. Spre deosebire de acesta, Bleuler şi Schneider au fost mai interesaţi de aspectul transversal al afecţiunii, elaborând criterii definitorii pentru această afecţiune, criterii care sunt diferite pentru cei doi, ca urmare a faptului că fiecare a pus accentul pe aspecte diferite ale afecţiunii. Jaspers considera că deteriorarea în comunicarea empatică a schizofrenului reprezintă trăsătura de bază, alături de experienţele total necomprehensive ale individului. Plecând de la acest concept, Schneider a operaţionalizat mai târziu criteriile sale de prim rang (48).

Statutul diagnostic al Tulburărilor Delirante Persistente, după cum s-a menţionat anterior, a reprezentat termen de dezbatere încă de când Kraepelin a lansat conceptul modern de Paranoia, aspect care se menţine şi în prezent.

Psihozele atipice au fost folosite de diverşi autori pentru a defini entităţi ce nu se regăseau în clasica dihotomie a lui Kraepelin. Ele şi-au găsit o consistenţă diagnostică mai mare în psihiatria japoneză, prin fondatorul lor Hisatoshi Mitsuda (49). În prezent, o parte dintre ele le găsim în cadrul Tulburărilor psihotice acute şi tranzitorii.

În prezent, psihozele endogene s-ar putea polariza în 3 direcţii (M. Lăzărescu): 1) Psihozele delirante al căror prototip este paranoia; 2) Psihozele schizofrene care au ca nucleu simptomatologia descrisă de Bleuler (sindromul de dezorganizare ideo-verbală şi comportamentală, sindromul apato-abulic-amotivaţional, sindromul de depersonalizare, sindromul autist); 3) Psihozele afective periodice.

Între acesti poli vom găsi cazuri atipice şi intermediare atât în ceea ce priveşte evoluţia, cât şi simptomatologia episoadelor. Astfel, conform lui M. Lăzărescu, între cei 3 poli vom întâlni: 1) Psihoze delirante ce se apropie de schizofrenie sau de tulburarea afectivă periodică; 2) Psihoze schizofrene ce se apropie de psihozele delirante sau de tulburarea afectivă periodică şi 3) Psihoze afective periodice ce se apropie de psihoza schizofrenă sau psihoza delirantă (50).

Interferenţa schizofrenie – tulburare delirantă persistentă

Clinicienii şi cercetătorii actuali comentează mult interferenţa şi tranziţiile între schizofrenie şi tulburările afective periodice, dar foarte puţin cele cu psihozele predominant delirante. Astfel, în tranziţia mai sus menţionată găsim comentate episoadele şi tuburarea schizoafectivă.

În prezent, definirea Schizofreniei (incluzând ICD-10 şi DSM IV TR) include evoluţia cronică a lui Kraepelin, simptomele negative ale lui Bleuler şi simptomele pozitive ale lui Kurt Schneider (51).

Schizofrenia, chiar într-un sens foarte larg şi lax, nu poate fi diagnosticată doar prin prezenţa delirului halucinator. Simptomatologia strict delirant halucinatorie nu e specifică schizofreniei. Se cere în plus:

• Simptome negative primare

• Dezorganizare ideo-verbală şi comportamentală

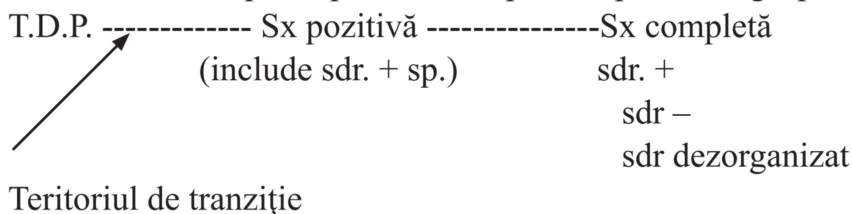
• Aspecte speciale ale schizofreniei pozitive, constând din simptome de prim rang Kurt Schneider (sdr + sp):

– fenomene de transparenţă-influenţă
– halucinaţii auditive comentative
– simptome relaţionale şi delir primar
– convingeri de supraveghere speciale

După 1970, simptomele de prim rang ale lui Kurt Schneider au devenit aproape sinonime cu definiţia Schizofreniei paranoide. Însă trebuie menţionat că aceste simptome se pot găsi şi în alte entităţi nosologice. Acest lucru a fost subliniat şi de studiile lui Abrams şi Taylor (1973 şi 1975), Carpenter şi colab. (1973), Koehler şi colab. (1977) care au arătat că aceste simptome de prim rang nu sunt patognomonice pentru schizofrenie. (52, 53, 54, 55)

Tulburarea delirantă persistentă (F22.0 conform ICD -10) nu are de obicei sindroamele sau simptomele mai sus mentionaţe (sdr + sp).

Se poate pune problema combinării şi tranziţiei între tulburarea delirantă persistentă şi schizofrenie; mai ales dacă se acceptă că există cazuri de schizofrenie ce se exprimă predominant prin simptomatologie pozitivă.



Teritoriul de tranziţie

Teritoriul de tranziţie menţionat mai sus s-ar caracteriza prin simptomatologia TDP, la care se adaugă, în proporţie scăzută, sdr + sp. Această simptomatologie este mai scăzută în perspectiva duratei şi intensităţii.

Zona de tranziţie dintre Tulburarea Delirantă Persistentă şi Schizofrenia paranoidă ar putea fi acoperită de către Alte tulburări delirante persistente din cadrul ICD-ului 10, unde sunt permise prezenţa vocilor halucinatorii persistente sau de alte simptome schizofreniforme, însă insuficiente pentru a îndeplini criteriile de schizofrenie. În cadrul

DSM-ului nu găsim niciun echivalent pentru acestea. Până în prezent, de la apariţia ICD-10, aceste entităţi nu au fost incluse în niciun studiu, ele fiind incluse de către DSM în cadrul diagnosticului Schizofreniei, iar studiile pe ICD-10 s-au oprit la Tulburarea delirantă.

Interferenţa cu afectivitatea

Atât DSM-IV, cât şi ICD-10 agreează prezenţa simptomelor afective în cadrul Tulburărilor delirante. Atât tulburările delirante, cât şi cele afective reprezintă boli separate, însă cu o relaţie complexă între ele. Este cunoscut faptul că anumite cazuri, aparent boli afective tipice, evoluează apoi ca tulburare delirantă sau schizofrenie. Şi reciproc, boli, care iniţial sunt diagnosticate ca tulburări delirante, pot evolua apoi ca o boală bipolară tipică. De asemenea, au fost raportate cazuri de deliranţi persistenţi care au reacţionat bine la medicaţie antidepresivă, aspect ce ar sugera existenţa unei posibile tulburări afective asociate tulburării delirante.

Simptomele afective, în special disforia asociată cu anxietate, sunt frecvent asociate tulburării delirante, iar la deliranţii cu delir de grandoare găsim frecvent asociat dispoziţia elevată, fără a fi vorba însă de un episod maniacal sau hipomaniacal. Se observă şi apariţia suicidului la aceşti pacienţi, însă frecvenţa acestuia nu este cunoscută.

Munro atrage atenţia şi asupra apariţiei tulburărilor afective în perioada de remisie a tulburărilor delirante, uneori acestea putând fi foarte severe şi cu risc suicidar. El menţionează apariţia acestora la deliranţii persistenţi, trataţi cu neuroleptice, şi care răspund la acestea, sugerând o posibilă implicaţie a neurolepticelor în apariţia tulburărilor afective. Astfel el recomandă monitorizarea tuturor cazurilor de deliranţi pentru apariţia posibilelor simptome afective în timpul remisiunii, şi iniţierea de tratament adecvat apoi (antidepresive unde este cazul) (26).

Interferenţa depresie monopolară-tulburare delirantă persistentă

Apariţia de simptome depresive în cadrul Tulburărilor delirante este menţionată de actualele sisteme de clasificare internaţională, ICD-10 şi DSM-IV-TR.

Astfel, DSM-IV-TR specifică faptul că episoadele depresive majore apar „probabil" mai frecvent la cei cu tulburare delirantă decât la cei din populaţia generală (lipsa de studii în acest pol al psihozelor endogene).

Tot aici se menţionează că simptomele depresive sunt comune în tulburarea delirantă, dar sunt uşoare şi se remit, iar durata lor totală este mai scurtă comparativ cu perioada de delir, şi nu justifică un diagnostic separat de tulburare afectivă. Dacă însă simptomele afective ar necesita, ca urmare a îndeplinirii criteriilor şi a duratei totale faţă de perioada delirantă, un diagnostic separat de tulburare afectivă, DSM-ul merge pe varianta comorbidităţii de Tulburare psihotică fără altă specificaţie şi Tulburare depresivă (bipolară) fără altă specificaţie.

ICD-10 menţionează posibilitatea existenţei simptomelor depresive sau chiar a unui episod depresiv complet intermitent.

Din cele menţionate mai sus, nu ne este clar dacă depresia este văzută ca parte a tabloului clinic a Tulburării delirante sau reprezintă o comorbiditate frecventă a acesteia. De subliniat că ICD-10 face referire strict la simptome depresive şi nu la simptome afective, cum menţionează uneori DSM-ul.

Episodul depresiv poate avea diverse intensităţi şi moduri de manifestare, între care se menţionează şi prezenţa convingerilor delirante. În mod clasic, acestea se subîmpart în:

– delir cu tematică congruentă (vinovăţie, autodepreciere, hipocondrie, ruină, nimicnicie, inutilitate, negare);

– delir cu tematică incongruentă (persecuţie, urmărire-anihilare, prejudiciu).

Uneori, temele se pot combina, dar în multe cazuri, delirul este propriu-zis paranoid, fără o clară corelaţie cu depresia. Sau, el se manifestă doar sub formă senzitiv-relaţională.

Această variantă a depresiei cu delir incongruent este tradiţională şi inclusă în toate sistemele de diagnostic, înainte de/şi distinct de conceptul de tulburare (ep.) schizoafectiv. Tradiţional, se acceptă că sunt posibile şi halucinaţii, mai ales auditive.

Diagnosticul diferenţial dintre depresia monopolară cu simptome psihotice incongruente cu dispoziţia afectivă şi Tulburarea delirantă cu simptome depresive poate fi uneori extrem de dificil de efectuat. Nu este însă suficient studiată patologia de interferenţă dintre delir şi depresie, deşi se cunosc cazuri în care, de-a lungul timpului, diferenţierea este dificilă.

În general, polul psihozelor delirante fiind mai puţin studiat, şi acest aspect al tranziţiei, dintre tulburările delirante şi depresia monopolară, este foarte puţin cercetat şi clarificat. Astfel, prezenţa depresiei în cadrul tulburărilor delirante este un aspect mult mai important decât s-ar crede la o primă vedere.

Conform studiului lui Rudden şi Sweeney, din 1982, simptomatologia depresivă este mai frecvent întâlnită la sexul feminin (56). Hsiao (1999) menţionează prezenţa simptomatologiei depresive în 43% din cazurile sale de deliranţi persistenţi, dintre aceştia 20,5% având un istoric de tentative parasuicidare (57). Gover (2007) menţionează prezenţa „tulburărilor depresive" la 64,8% din cazurile de deliranţi persistenţi, simptomatologie depresivă pe care o vede ca pe comorbiditate (58).

Prezenţa depresiei, la multe cazuri de pacienţi cu tulburare delirantă a ridicat problema „comorbiditate sau simptomatologie a tulburării delirante".

Anumiţi clinicieni văd simptomatologia depresivă ca pe o parte a tabloului clinic al tulburărilor delirante (Seretti, Hsiao), pe când alţii o consideră doar ca şi comorbiditate (Maina, Marino, Gover) (57, 59, 60, 61).

În cadrul lucrării mele de doctorat „Modele clinico-evolutive ale psihozelor endogene centrate de delir", am avut un lot de 60 de subiecţi cu diagnosticul de Tulburări delirante persistente (F22 conform ICD-10), cu peste 5 ani de evoluţie. Simptomatologia depresivă a fost prezentă la 41 de subiecţi (68,3%).

Patologia depresiv/delirantă poate fi discutată şi după modelul în care este conceptualizată, în prezent, depresia anxioasă, ca o posibilă entitate clinică distinctă.

Această intersecţie între tablouri psihopatologice, considerate clasic ca entităţi nosologice distincte, a fost consfinţită prin acceptarea oficială de DSM-IV şi ICD-10 a tulburării schizoafective. Din punct de vedere nosologic, însă, aceasta rămâne ambigua.

Interferenţa bipolaritate – tulburare delirantă persistentă

Prezenţa de simptome hipomaniacale sau maniacale, în cadrul Tulburării delirante, este menţionată indirect doar de DSM-IV-TR, prin menţionarea de simptome afective şi nu şi de ICD-10, care menţionează doar simptomele depresive.

Întâlnirea dintre bipolaritate şi delirul neschizofren poate fi explicat privind lucrurile sub aspectul spectrelor. Ideea de spectru maladiv, care domină în prezent abordarea clinică psihiatrică, deşi extrem de interesantă, ridică probleme metodologice mai ales, deoarece, diversele spectre, ce au fost sugerate, au diverse complexităţi.

Spectrul bipolar, susţinut de mulţi cercetători, în frunte cu Akiskal, cuprinde nu doar tulburările bipolare I, II şi III, ci şi persoane cu temperament special (hipertim şi ciclotim) sau persoane care fac episoade hipomaniacale în anumite împrejurări speciale (62).

Astfel, oscilaţiile afective, observate la unii pacienţi cu Tulburare delirantă persistentă, pot fi văzute ca o interferenţă între spectrul bipolar şi cel delirant.

Până în prezent (din cunoştinţele actuale ale autorului), niciun studiu sistematizat nu a contabilizat prezenţa de simptome bipolare în Tulburările delirante persistente.

În lucrarea mea de doctorat, în cadrul lotului de subiecţi cu o Tulburare delirantă persistentă (ICD-10) menţionat mai sus, simptome de natură bipolară au fost observate la 3,8% dintre subiecţi.

Tratamentul tulburărilor delirante persistente

Pacienţii cu aceste tulburări sunt, în general, priviţi ca greu de tratat şi cu o responsivitate terapeutică scăzută, deşi ultimele texte vin să dea o notă mai optimistă acestui ultim aspect. Ca urmare a existenţei unui număr foarte mic de studii sistematizate, care să urmărească tratamentul acestor tulburări, majoritatea textelor sunt vagi în ceea ce priveşte aspectul tratamentului. O literatură mai bogată pentru acest aspect găsim pentru subtipul somatic, puţină pentru subtipul erotoman, de gelozie, de persecuţie şi parafrenie, şi inexistentă pentru subtipul de grandoare. Se menţionează în primul rând utilizarea neurolepticelor, deoarece, încă, literatura privitoare la utilizarea noilor neuroleptice atipice este încă foarte săracă. Astfel, de primă intenţie este considerat pimozidul, un neuroleptic diphenylbutylpiperidinic, neuroleptic ce nu se găseşte în prezent, în ţara noastră.

Din moment ce atât de mulţi pacienţi cu tulburare delirantă nu se prezintă la psihiatru, cel mai bine este ca aceştia să fie consultaţi în servicii non-psihiatrice, atunci când este posibil, de exemplu, în cabinetul medicului curant sau al medicului de familie. Medicul care tratează

cazuri de tulburare delirantă are nevoie de multă răbdare şi tact, deoarece majoritatea acestor pacienţi nu consideră că ar avea o afecţiune psihică şi nu acceptă ideea de a urma tratament.

Este esenţial să se înceapă cu cea mai mică doză eficientă, pentru a se evita efectele secundare care, garantat, ar conduce la întreruperea tratamentului. În cele mai multe situaţii, tratamentul trebuie să fie continuat pentru o perioadă nedefinită, din moment ce tulburarea delirantă este potenţial o tulburare pe toată viaţa. Fireşte, dozele medicamentului trebuie să fie cele minime, care ţin simptomatologia sub control.

În cazul existenţei unei simptomatologii depresive asociate, abordarea corectă este să se continue cu doza minimă eficientă de neuroleptic şi să se adauge un antidepresiv în doza terapeutică normală.

Toate cazurile de tulburare delirantă ar trebui monitorizate pentru apariţia posibilelor simptome afective în timpul remisiunii, şi tratamentul trebuie imediat instituit. Dacă apar simptomele suicidare, internarea în clinica şi tratamentul sunt recomandate.

Ocazional, în cazuri extrem de severe, terapia electroconvulsivantă este indicată.

Orientări actuale

Patologia psihiatrică centrată pe delir a prezentat interes şi a fost studiată, în perioada anilor '60-'80, la Viena şi în ţările scandinave. Până după DSM-III (1980), sistematizarea nosologică nu era riguroasă, astfel încât unele cercetări nordice au luat ca reper clinic delirul care putea să apară şi reactiv (conform concepţiei scandinave) şi în schizofrenie, paranoia sau alte psihoze endogene. După DSM-III, interesul cercetărilor s-a centrat asupra schizofreniei, deoarece, în sistemul american de diagnostic, psihoza delirant persistentă este minimalizată. Practic, nicio cercetare privitoare la medicaţia neuroleptică nu s-a centrat pe psihoze delirante. În anii '90, după apariţia ICD-10 (1992), interesul pentru psihozele delirante, distincte de schizofrenie a reapărut. El, atât cât a existat, s-a exprimat în studii clinice evolutive, cât şi în cercetări epidemiologice şi psihopatologice. Astfel, studii clinico-evolutive mai recente, asupra unor loturi de subiecţi cu tulburare delirantă, sunt cele ale lui Fennig, 2005; Hsiao, 1999; Seretti, 1999; Mayna, 2001; de Portugal, 2008; Gover, 2007. (57, 58, 59, 63)

Trebuie amintite, aici, studiile psihopatologice realizate de şcoala condusă de Freeman, care, alături de Garety, a contribuit şi la realizarea unor definiţii operaţionale, precum cel pentru delirul de persecuţie (2000):

A. Subiectul este convins că s-a întâmplat – sau e pe cale să i se întâmple – ceva rău.

B. Subiectul e convins că persecutorul are intenţia să-i producă acest rău.

(Ambele criterii trebuie să fie prezente; delirul de referinţă este abordat separat).

În ultimii ani au apărut şi noi scale de evaluare: Paranoia Scale (Fenigstein şi Vanable, 1992), Paranoia/suspiciousness questionnaire (Rawlings and Freeman, 1997), greea et al. Paranoid Thoughts Scale (Green, Freeman, Kuispers et al., 2008), Persecutory Ideation Questionnaire (McKay et al., 2006), State Social Paranoia Scale (Freeman et al., 2007) etc.

Studiile de interpretare psihopatologică, mai ales de orientare cognitivistă (şi bazate pe neuroştiinţe), au luat o mare amploare în ultimii ani. Bental cercetează sistematic teoria atribuirii, pentru a diferenţia anormalitatea gândirii paranoide în comparaţie cu cea depresivă. În ceea ce priveşte mecanismele psihopatologice, după ce Mahler a demonstrat, pentru unele cazuri, deformarea interpretării semnalelor periferice, iar Hemsley şi Garety, tulburarea de raţionament probabilistic denumită „jump to conclusion", Davies susţine teza deficienţei mecanismului de cercetare a ipotezelor aberante. (64) Multitudinea eforturilor de studiere psihopatologică a delirului a condus la realizarea în ultimul timp a unor monografii de cercetare şi sinteză (Bartolotti, – 2010; Lăzărescu, 2011) (65, 66, 67).

Psihozele delirante monotematice, de tip paranoia, cu tematică diversă, continuă să fie umanim recunoscute. Deşi sunt considerate, statistic, rare, ele reprezintă puntea dintre psihopatologia centrată pe delir şi normalitate, incluzând reacţiile prevalenţiale, centrate de o idee supraevaluată, ce apar mai frecvent la persoane particulare sau cu tulburări de personalitate. Sunt vizate, în special, personalităţile cu trăsături de tipul suspiciozităţii paranoide sau a evitării. Ţinându-se

cont de statisticile recente care identifică ideile delirante (paranoide) în populaţia generală la aproximativ 7% dintre persoane, tema prevalenţei reduse a patologiei centrate pe delir se cere regândită.

În prezent, se află în dezbatere şi celălalt versant al psihozelor delirante centrate de delir, cel care face tranziţia către schizofrenia paranoidă, şi anume, independenţa acestei Psihoze Paranoide cu identitate clinică distinctă de cea a Schizofreniei paranoide, aspect sugerat şi de ICD-10, prin categoria diagnostică Alte tulburări delirante persistente.

Un studiu riguros şi recent, al lui Marneros (2010), susţine această idee. Au fost comparaţi 33 de subiecţi cu diagnostic ICD-10 de Tulburare delirantă persistentă, cu o perioadă de urmărire de 10,8 +/- 4,7 ani, cu 42 de subiecţi cu Schizofrenie paranoidă, cu o perioadă de urmărire medie de 12,9 ani. La cei cu tulburare delirantă persistentă s-au decelat: o vârstă mai înaintată de debut, mai puţine rude de gradul I cu tulburări psihice, mai puţini au crescut în familii dezorganizate, nu se întâlnesc simptome de prim rang K. Schneider, halucinaţii primare şi simptome negative, sunt spitalizaţi mai rar şi pentru perioade mai scurte, evoluţie socială mai bună. De asemenea diagnosticul de Tulburare delirantă persistentă a fost stabil în timp (68).

Cercetarea se înscrie în continuarea celor lui Winokour şi Kendler, care au susţinut că Tulburarea delirantă (paranoia) este o entitate clinică separată şi doar în mod excepţional poate reprezenta un prodrom al schizofreniei.

Concluzii

După cum au observat majoritatea specialiştilor care s-au ocupat de această arie psihopatologică, informaţia din această arie este destul de dispersată, puţină şi neglijată, fiind necesară o mai mare conştientizare şi educaţie pentru acest pol psihopatologic.

Tulburarea delirantă nu este rară, dar cei mai mulţi care suferă de ea rămân în societate, cu grade variate de funcţionalitate, rareori acceptând să fie direcţionaţi către un serviciu de psihiatrie. Astfel că, ea este considerată de mulţi psihiatri ca fiind rară, deşi o evidenţă clară a acesteia nu există. De asemenea, munca clinică şi cercetarea sunt ţinute în loc de lipsa de

claritate în diagnostic. Ca să pună ordine în actuala confuzie, clinicianul trebuie să înveţe să recunoască tulburarea în forma ei caracteristică şi să se aplece cu corectitudine şi atenţie asupra cazurilor, aşa cum sunt ele prezente, din punct de vedere al realităţii clinice, şi să nu se lase distras de clasificările internaţionale, uneori rigide şi ambigue, ale bolilor.

După cum menţiona şi Munro, tulburarea delirantă are multe aspecte care o fac interesantă pentru cercetare. Unul dintre ele este faptul că mulţi dintre aceşti pacienţi refuză să ia medicaţia, astfel încât creierele lor sunt frecvent neafectate de neuroleptice, ceea ce este neobişnuit în zilele noastre, într-o boală psihotică cronică pe care vrem să o investigăm. De asemenea, încapsularea sistemului delirant ne permite să studiem anormalitatea şi normalitatea concomitentă la acelaşi pacient.

Premize pentru o creştere a interesului în acest pol al psihozelor ar exista, pentru că, după cum menţionau Kendler şi Lăzărescu, Tulburările paranoide ar putea fi al treilea mare grup de psihoze funcţionale, împreună cu tulburările afective şi schizofrenia (69).

Bibliografie

*1. ***ICD-10*. Clasificarea tulburărilor mintale şi comportamentale, simptomatologie şi diagnostic clinic. Editura All, Bucureşti, 1998.
2. *** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Text Revision (DSM-IV-TR).* Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
3. Freeman D and Freeman J *Paranoia- the 21st-century fear*. Oxford University Press, New York, 2008.
4. Dowbiggin, I. „Delusional diagnosis?The history of paranoia as a disease concept in the modern era*". History of Psychiatry* 2000;11:37-69.
5. Grover S, Gupta N, Kumar S. Delusional Disorders: An overview. *German Journal of Psychiatry* 2006; 9: 62-73.
6. Kalhbaum K. Die Gruppirung der psychischen Krankheitenund die Eintheilung der Seelenstorungen. Danzig, Verlag von AW Kafemann, 1863.
7. Krafft-Ebing R. Freiherr von; *Lehrbuch der Psychiatrie auf klinischer Grundlage fur praktische Ärzte und Studirende.* Stuttgart, F Enke,1869.
8. Kolle K. *Paraphrenie and Paranoia*. Fortschritte Neurologie Psychiatrie 1931: 3: 319
9. Krueger H. *Die Paranoia.* Berlin, Verlag von Julius Springer, 1917.
10. Bleuler E: *Lehrbuch der Psychiatrie.* Berlin, Verlag von Julius Springer, 1 Auflage 1908, 3. Auflage 1920.
11. Schneider K. *Zum Begriff des Wahns*. Fortschritte Neurologie Psychiatrie, 1949: 17: 26.
12. Winokur G. *Delusional Disorder (Paranoia). Comprehensive Psychiatry*, 1977; 18: 511-521
13. Kendler KS. The nosologic validity of paranoia (Simple Delusional Disorder). Archives of General Psychiatry 1980; 37: 699-706.
14. Kendler KS, Hays P. Paranoid Psychosis (delusional disorder) and schizophrenia: A family history study. Arch Gen Psychiat 1981; 38: 547-551.
15. *** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th edition. Revised (DSM-III-R).* Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1987.
16. Kraepelin, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia* (trans. by R. M. Barclay in 1919 from the German 8th edition of the „Psychiatrie, eine Lebrbuch für Studierende und Arzte", vol. 111, part 2). Edinburgh: Livingstone,1913.

17. Kleist, K. Is involutional paranoia due to an organic-destructive brain process? (partially translated by: Förstl, H., Howard, R., Almeida, O. P., *et al* in 1992 from the German paper: 'Die involutionsparanoia. Allgenteine Zeitschriff für Psychiatrie., 70, 1-64'). In *Delusion and Hallucination in Old Age* (eds C. Katona & R. Levy), 1913, pp. 165–166. London: Gaskell.
18. Mayer W. Über paraphrene Psychosen. *Z. Ges. Neurol*.1921; 71: 187-206.
19. Roth, M. & Morrisey, J. Problems in the diagnosis and classification of mental disorders in old age. *Journal of Mental Science* 1952; 98: 66–80.
20. Kay D W K & Roth, M. Environmental and hereditary factors in schizophrenias of old age ("late paraphrena") and their bearing on the general problem of causation in schizophrenia. *Journal of Mental Science* 1961; 107: 649–686.
21. Almeida O P „Late Paraphrenia" in *Seminars in Old Age Psychiatry*, Edited by Rob Butler & Brice Pitt, Printed by Bell & Bain Ltd, Thornliebank, Glasgow Chapt 10, 148-163, 1998.
22. Almeida O P, Howard R, Förstl H, *et al* Late paraphrenia: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1992;7: 543–548.
23. Ravindran, A.V., Yatham, L.N., and Munro, A. Paraphrenia redefined. *Canadian Journal of Psychiatry* 44,133-7.
24. Tudose F., Tudose C. şi Dobranici L. *Psihopatologie si psihiatrie pentru psihologi.* Bucureşti: Editura Infomedica, 2010.
25. WHO *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. World Health Organization, Geneva,1993.
26. Gelder, Michael; Andreasen, Nancy; Lopez-Ibor, Juan; Geddes, John. Persistent delusional disorders in *New Oxford Textbook of Psychiatry*. 609-647; Oxford University Press, 2009.
27. Kennedy H G, Kemp L I and Dyer D E. Fear and anger in delusional (paranoid) disorder: the association with violence. *British Journal of Psychiatry* 1992;160:488-92.
28. Ungvari G S and Hollokoi, R I M. Successful treatment of litigious paranoia with pimozide. *Canadian Journal of Psychiatry* 1993; 38:4-8.
29. Rowlands, M W D. Psychiatric and legal aspects of persistent litigation. *Brit J Psychiat* 1988; 153:317-23.
30. Goldstein R L Litigious paranoids and the legal system: the role of the forensic psychiatrist. *Journal of Forensic Sciences California* 1987; 32:1009-15.

31. Cumming W J K The neurobiology of the body schema. *Brit J Psychiat* 1988; 153 (2):7-11.
32. Pruzinsky T. Psychopathology of body experience: expanded perspectives. In *Body images: development, deviance and changes* (ed. T.F. Cash and T. Pruzinsky), pp. 170-89. Guilford Press, New York, 1990.
33. Lyell, A. Delusions of parasitosis. *Seminars in Dermatology* 1983; 2:189-95.
34. Van Moffaert, M. Psychodermatology: an overview. *Psychoterapy and Psychosomatics* 1992; 58:125-36.
35. Anonymous. The matchbox sign (leading article). *Lancet* 1983, ii,261.
36. Munro,A and Stewart, M. Body dysmorphic disorder and the DSM-IV: the demise of dysmorphophobia. *Can J Psychiat* 1991; 36:91-6.
37. Malasi, T.H., El-Hilu, S.R., Mirya, I.A and El-Islam, M.F. Olfactory delusional syndrome with various aetiologies. *Brit J Psychiat* 1990; 156:256-60.
38. Iwu, C.O. and Akpata, O. Delusional halitosis: review of the literature and analysis of 32 cases. *Brit Dent J* 1989; 167:294-6.
39. Marbach, J.J. Psychosocial factors for failures to adapt to denthal prostheses. *Dental Clinics of North America* 1985; 29:215-33.
40. Bhanji, S and Mahony, J.D.H. The value of a psychiatric service within the veneral disease clinic. *British Journal of Veneral Disease* 1978; 54:266-8.
41. Cobb, J. Morbid jealousy. In *Contemporary psychiatry* (ed. S. Crown), pp. 68-79. Butterworths, London, 1984.
42. Fishbain, D.B. Suicide pacts and homicide. *Am J Psychiat* 1986; 143: 1319-1320.
43. De Clerambault, C.G. *Les psychoses passionnelles*. Oeuvre Psychiatrique. Presses Universitaires, Paris, 1942.
44. Gillett, T., Eminson, SR and Hassanyeh, F. Primary and secondary erotomania: clinical characteristics and follow-up. *Acta Psychiat Scan*1990; 82:65-9.
45. Munro A. *Delusional disorder: paranoia and related illness*. Cambridge University Press: 2006.
46. Debruille, J.B. and Stip, E. Syndrome de Capgras: evolution des hypotheses. *Can J Psychiat* 1996; 41: 181-7.
47. Christodoulou. G.N. The delusional misindentification syndromes. *Brit J Psychiat* 1991; 159 (14): 65-9.

48. Tandon R, Nasrallah HA, Matcheri SK. Schizophrenia, „just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Res* 2009;110:1–23.
49. Hatotani N. The concept of 'atypical psychosis': special reference to its development in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 50: 1–10.
50. Lăzărescu M. *Psihiatrie, Sociologie, Antropologie*. Timişoara: Editura Brumar, 2002.
51. Katschnig H. Kurt Schneider's first rank symptoms reconsidered. *Eur Psychiat* 2004*,* 19 (1): 56.
52. Abrams, R. & Taylor, M. First-rank symptoms, severity of illness, and treatment response in schizophrenia. *Compr Psychiat* 1973;14:353-5.
53. Taylor*,* M. A., & *R*. Abrams: A critique of the St. Louis psychiatric research criteria for schizophrenia. *Am J Psychiat* 1975;132:1276-1280.
54. Carpenter WT, Jr, Strauss JS, Muleh S Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia*?* An empiric investigation of Schneider's first-rank symptoms. *Arch Gen Psychiat* 1973;28:847–852.
55. Koehler K, Guth W. Schneiderian-oriented versus Conard-oriented psychiatric diagnosis in the same German clinic. *Br J Psychiat* 1976; 129:446-51.
56. Rudden, M., Sweeney, J., Frances, A. and Gilmore, M. A comparison of delusional disorders in women and men. *Am J Psychiat* 1983; 140: 1575–1578.
57. Hsiao MC, Liu CY, Yang YY, Yeh EK. Delusional disorder: retrospective analysis of 86 Chinese outpatients. *Psychiat Clin Neuros* 1999;53 (6):673-6.
58. Grover S., P. Biswas and A. Avasthi, Delusional disorder*:* study from North India*, Psychiat Clin Neuros*2007;61: 462–70.
59. Serretti A, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Factor analysis of delusional disorder symptomatology. *Compr Psychiat* 1999; 40: 143–147.
60. Maina G, Albert U, Bada A, Bogetto F. Occurrence and clinical correlates of psychiatric co-morbidity in delusional disorder. *Eur Psychiat* 2001; 16: 222–228.
61. Marino C, Nobile M, Bellodi L, Smeraldi E. Delusional disorder and mood disorder: Can they coexist? *Psychopathology* 1993; 26: 53–61.
62. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, IV. Psychiat *Clin North Am* 1999; 22: 517–534.
63. de Portugal E, Gonzalez N, Haro JM, Autonell J, Cervilla JA. A descriptive case-register study of delusional disorder. *Eur Psychiat* 2008; 23 (2):125-33.
64. Davies, A.M.A., Davies, M. Explaining pathologies of belief, in Broome M.R. Explaining pathologies of belief, in *Psychiatry as cognitive*

Neuroscience (ed. Broome, M.R., Bartoletti, L.), pp 285-326, Oxford University Press, 2009.
65. Bartolotti, L. *Delusion and other irrational beliefs.* Oxford University Press, 2010.
66. Lăzărescu, M. Psihopatologia delirului în perspectiva disfuncţiei ierarhice a sinelui (I) *Revista Română de Psihiatrie* 2011; 2 (XIII):51-56.
67. Lăzărescu, M. Psihopatologia delirului în perspectiva disfuncţiei ierarhice a sinelui (II) *Revista Română de Psihiatrie* 2011; 3 (XIII): 103-111.
68. Marneros, A., Pillmann, F. and Wustmann, T. Delusional Disorders – Are they simple Paranoid Schizophrenia? *Schizophrenia Bull* published online November 15, 2010 doi:10.1093/schbul/sbq125.
69. Lăzărescu, M. *Bazele psihopatologiei clinice*. Bucureşti: Editura Academiei Române, 2010.

IMPORTANŢA PRIMULUI EPISOD DE PSIHOZĂ ÎN CONTEXTUL PSIHIATRIEI MODERNE

Conceptul de Prim Episod de Psihoză (PEP)

Istoricul psihozelor şi cu precădere al schizofreniei este cel mai interesant ca şi cronologie, intensitate şi densitate a evenimentelor care i-au marcat parcursul de-a lungul unui secol (1).

După mai mult de 100 de ani de cercetare şi practică clinică psihiatrică, trecând prin numeroasele conceptualizări, încă se mai caută un model al psihozei, încă se fac încercări de găsire a unor criterii clare, distinctive, pentru fiecare tip de psihoză. Pentru că schizofrenia este „regina psihozelor”, cele mai numeroase studii şi cercetări au vizat această boală. Ceea ce devenea evident, pentru tot mai mulţi cercetători, era necesitatea unei schimbări în paradigma de diagnostic (2).

Carpenter WT, în mai multe articole, pledează pentru o reducere a heterogenităţii în ceea ce priveşte diagnosticul de schizofrenie, chiar mai mult, avansează ideea conform căreia, „dacă schizofrenia este mai degrabă un sindrom clinic decât o singură boală, identificarea unor boli specifice în cadrul sindromului ar facilita progresul cunoştinţelor şi dezvoltarea unor tratamente mai specifice” (3, 4).

Conceptul de prim episod de psihoză a apărut pe fundalul numeroaselor controverse privind atât încadrarea nosologică a cazurilor iniţiale de psihoză endogenă, cât şi constatarea unei instabilităţi diagnostice în timp a acestor cazuri. Tot mai multe voci reclamau aceste evidenţe, ca atare se impunea găsirea unui concept mai flexibil şi mai puţin restrictiv. În acest context, se remarcă tendinţa actuală de reîntoarcere la

termenul de Psihoză. Ultimele tentative de redefinire a conceptului de psihoză au condus la focalizarea atenţiei asupra **Primului Episod de Psihoză (PEP).** Acesta, este privit ca o perioadă iniţială a **Psihozei Timpurii (Early Psychosis)**, care este un concept mai extins, cuprinzând:

– perioada în care se identifică factori de vulnerabilitate pentru psihoză;

– episodul psihotic iniţial;

– faza imediat postpsihotică.

Primul episod de psihoză se referă deci la episodul psihotic iniţial, în care, persoana afectată devine consumator al serviciilor de sănătate mintală (1, 2).

Argumente în favoarea noului concept de Prim Episod de Psihoză

Multitudinea de studii, din ultimii 30 de ani au ajuns la concluzii comune care s-au constituit în timp ca „avocaţi” ai schimbării în paradigma de diagnostic.

Peter Berner şi Heinz Katschnig de la Universitatea din Viena sunt cei care au iniţiat şi au promovat această schimbare. În 1983, ei au propus abordarea polidiagnostică pentru proiectele de cercetare formulând diagnostice variate pentru un anumit concept diagnostic.

Mai târziu, în anii ’90, McGorry şi echipa sa au reluat acest proiect, sub forma abordării multidiagnostice în cadrul instrumentului de evaluare multidiagnostică Royal Park, conceput pentru evaluarea primului episod de psihoză (5, 6).

Acest tip de abordare, polidiagnostică/multidiagnostică a câştigat adepţi atât în rândul cercetătorilor, cât şi în cel al practicienilor, permiţând formularea de diagnostice sindromatice care derivă din concepte diagnostice diferite, parţial suprapuse şi care nu se exclud reciproc. O astfel de viziune pare a fi ideală atât pentru clarificarea şi unificarea conceptualizării psihozelor, cât şi pentru aspectul practic al elaborării unor strategii de intervenţie specifice, adaptate nevoilor fiecărui caz nou identificat. După cum observau cei amintiţi anterior, în primul episod psihotic, tabloul clinic este polimorf, polisindromatic.

De aceea, în evaluarea pacienţilor cu un prim episod de psihoză este preferată o abordare sindromatică, în detrimentul abordării diagnostice. Astfel, se pot identifica toate caracteristicile clinice ale pacientului în momentul iniţial, de debut, dar şi elemente importante din punct de vedere prognostic.

Argumentele pentru noul concept ar putea fi sintetizate astfel (1, 2):

- heterogenitatea clinică a pacienţilor cu un prim episod de psihoză;
- heterogenitatea evolutivă;
- instabilitatea diagnosticului în timp;
- evitarea expectaţiilor prognostice negative;
- evitarea stigmatizării.

Un posibil model al PEP

Înţelegerea psihozei este unanim considerată ca esenţială pentru întregul proces de evaluare şi pentru domeniul terapeutic, dar şi o eventuală estimare a prognosticului pe termen lung. Însă, pentru a înţelege psihoza, este necesară, în primul rând, acceptarea unui model al psihozei, model care poate deveni o bază de lucru atât pentru cercetare, cât şi pentru practica clinică. Modelul psihozei şi chiar al PEP este asemănător modelului schizofreniei, însă mult mai complex. Strauss şi Carpenter considerau că modelul schizofreniei este un model care poate fi definit ca ***interactiv, developmental şi sistemic*** (7, 8, 9). Prin similaritate, modelul PEP, fără a asimila obligatoriu PEP cu schizofrenia, poate fi considerat un model interactiv, developmental şi sistemic. Câteva comentarii merită a fi luate în considerare:

1. Variabilele care interacţionează fie secvenţial, fie simultan, sunt nespecifice şi parţial cunoscute;

2. Vulnerabilitatea genetică/componenta genetică este uneori bine definită, alteori doar presupusă; în PEP există o varietate de mecanisme genetice cu grade diferite de impact şi cu expresivitate puternică chiar din perioada prodomală şi/sau pre-psihotică. La fel de bine însă, pentru indivizii cu un grad de vulnerabilitate genetică bine cunoscut, expresivitatea clinică poate lipsi (indivizii nu vor manifesta boala din spectrul psihotic pe parcursul vieţii).

3. Factorii perinatali pot constitui o variabilă independentă care sporesc vulnerabilitatea persoanei pentru a dezvolta o patologie psihotică, iar când interacţionează cu factorii genetici şi enviromentali, riscul creşte atât în cazul schizofreniei, cât şi al altor psihoze înrudite. Există deja o multitudine de studii care asociază factorii perinatali cu schizofrenia (10).

4. Înţelegerea şi abordarea sistemică a PEP implică o serie de procese care interacţionează pe tot parcursul developmental al persoanei.

Părţile componente ale subsistemelor implicate secvenţial sau simultan în apariţia PEP pot fi conceptualizate ca şi diverse arii de funcţionare ale individului: de la funcţionarea ca şi organism, cu organe şi funcţii interconectate, până la funcţionarea ca şi parte a unui sistem social cu diferite nivele de organizare.

Complexitatea şi heterogenitatea PEP fac ca un model coerent şi unitar să fie extrem de dificil de conceput şi mai ales dificil în a fi unanim recunoscut. Necunoscutele din acest imens puzzle sunt încă numeroase, în ciuda intensificării eforturilor de a completa informaţiile existente. Studiile din ultimii ani, atât cele genetice, cât şi cele care utilizează aparatura de ultimă generaţie, au adus un plus de informaţie care creează un context general şi sporesc şansele de înţelegere a procesului psihotic, în toate etapele sale.

Un model al PEP, considerat şi acceptat ca fiind interactiv, developmental şi sistemic, are un impact pe termen mediu şi lung diferit faţă de modelul schizofreniei. Impactul asupra evoluţiei clinice şi funcţionale este determinat de heterogenitatea şi variabilitatea diagnostică, dar şi de variabilitatea modelelor evolutive în PEP. Încă nu există studii privind evoluţia naturală a PEP, poate şi pentru că modelul intervenţionist este predominant în lumea medicală, chiar dacă mai sunt şi opinii care argumentează pentru o atitudine de expectanţă.

În concluzie, un model multidimensional al PEP ar putea avea o relevanţă atât pentru etiopatogeneză şi tratament, cât mai ales pentru strategiile de prevenţie. Un astfel de model este util cercetătorului, dar şi clinicianului, pentru a reuşi încorporarea informaţiilor de tot felul într-o matriţă care să constituie baza de lucru în studiul, identificarea şi tratarea PEP. Necesitatea unui model pentru PEP devine cu atât mai mult

imperioasă cu cât prin modalitatea de manifestare timpurie a psihozei rămâne încă enigmatică, dificil de surprins, chiar şi pentru cei mai experimentaţi profesionişti din domeniul sănătăţii mentale.

Propuneri pentru modelul psihozei

De aproximativ un deceniu, eforturile de conceptualizare a psihozei au cunoscut o şi mai mare intensificare, şi se pare că „deconstrucţia" psihozei reprezintă unica modalitate de a clarifica în final conceptul. Este de necontestat faptul că cercetările iniţiate în domeniul Primului Episod de Psihoză au determinat o serie de speculaţii, ipoteze şi, în cele din urmă, propuneri pertinente privind schimbarea radicală a perspectivei de evaluare şi clasificare diagnostică a psihozelor faţă de actualele sisteme de diagnostic.

Cele mai incitante semne ale progresului în domeniul psihozelor sunt rapoartele studiilor genomice din ultimii cinci ani („genome-wide association study" – GWAS). Deconstrucţia genetică a psihozei a devenit un subiect incitant pentru cercetători, cu atât mai mult cu cât rezultatele studiilor sugerează tot mai mult o conceptualizare nouă a psihozei (11, 12).

National Institute of Mental Health (NIMH) şi alte grupuri de cercetare au început, încă din ultimul deceniu, să sprijine şi să promoveze studii care duc la înţelegerea tulburărilor mentale ca şi tulburări ale creierului. Au fost concepute hărţi ale circuitelor neurobiologice ale funcţiilor cognitive şi chiar au început a fi explicate modalităţile în care aceste circuite devin disfuncţionale în diverse tulburări, inclusiv în cele psihotice. Echipele de cercetători de la NIMH au raportat nu demult trei concluzii definitorii ale cercetării în domeniul psihozelor: 1. Bolile mentale serioase, precum psihozele, apar neurodevelopmental, cu debut al perioadei prepsihotice încă din adolescenţă (perioadă în care cortexul este încă în proces de dezvoltare); 2. Pentru majoritatea tulburărilor funcţiilor corticale, schimbările în domeniul cognitiv şi comportamental survin tardiv, sugerând astfel peexistenţa unor manifestări biologice cu mult timp înaintea debutului psihozei. 3. Ca şi în alte boli complexe, şi în psihozele din spectrul schizofren există un determinism plurietiologic. Aceste informaţii au stat la baza planului strategic al NIMH şi al proiectului

„Research Domain Criteria” (RDoC). Obiectivul declarat al acestuia urmăreşte şi în prezent facilitarea explicării modelului psihozelor şi al altor tulburări mentale severe prin integrarea cercetărilor din biologia molecular modernă, neuroştiinţe şi ştiinţe comportamentale. În final, acest demers este destinat a găsi noi strategii de tratament, inclusiv noi molecule, tratamente psihosociale şi alte potenţiale intervenţii. În colaborare şi creând o continuitate a acestui plan strategic, grupul de lucru pentru psihoze, din cadrul proiectului DSM V, propune domenii clinice distincte pentru fiecare clasă de tulburări psihotice, în corelaţie directă cu circuitele neuronale (13).

În 2009, Jim van Os, unul dintre membrii grupului de lucru pentru psihoze, propune un nou sistem diagnostic pentru psihoze, conform căruia, cei care suferă de psihoză să fie descrişi ca având un sindrom numit „salience dysregulation syndrome” (sindromul deficienţei proeminente/accentuate) (14).

Jim van Os foloseşte modelul de psihoză al lui Kapur, în care halucinaţiile şi delirul survin deoarece persoana are dificultăţi în a recunoaşte care din experienţele sale mentale sunt relevante. Semnificativ este însă că Os denumeşte acest nou construct – Sindrom**,** şi nu Boală şi îşi explică decizia prin faptul că un sindrom descrie un set de semne şi simptome care tind să apară simultan, dar nu au o cauză comună. El utilizează şase dimensiuni ale sindromului: simptome pozitive, simptome negative, dezorganizare, deficienţe cognitive developmentale, simptome depresive şi simptome maniacale. Utilizând cele şase dimensiuni, Os construieşte o diagramă în care severitatea fiecărui simptom sau deficit este cotată separat pentru fiecare persoană cu psihoză. Astfel, cotarea celor şase dimensiuni oferă o reprezentare unică a condiţiei individuale a fiecărei persoane. Sistemul diagnostic duce în final la divizarea sindromului în trei subcategorii:

1. „salience dysregulation syndrome with developmental cognitive deficits”: reprezentând subcategoria cu deficit cognitiv relativ sever acompaniat de simptome negative mult mai severe şi dezorganizare;

2. „salience dysregulation syndrome with affective expression”**:** pentru cei ce prezintă simptome severe depresive sau maniacale;

3. „salience dysregulation syndrome „not otherwise specified”**:** pentru cei ce au simptome psihotice pozitive relative severe şi/sau dezorganizare, asociate cu minore deficienţe cognitive, simptome negative sau simptome afective.

Propunerea lui Os a fost foarte mult discutată, cu atât mai mult cu cât, în calitatea sa de membru al grupului de lucru pentru DSM-V, ar putea iniţia o schimbare importantă a viziunii nosologice actuale.

Una dintre cercetările recente care a avut însă un impact major asupra conceptualizării schizofreniei şi altor sindroame psihotice, în perspectiva dezvoltării DSM V, este cea a lui Dominguez şi colab., 2010 (15). Aceştia raportează că o serie de simptome atenuate (pozitive, negative şi dezorganizante) asociate cu spectrul schizofren apar cu o frecvenţă semnificativă la o populaţie reprezentativă de adolescenţi şi adulţi tineri. Dominguez şi colab. ating astfel două aspecte deosebit de importante şi dezbătute, cu potenţial inovator pentru capitolul de psihoze al DSM V:

– deconstrucţia (fragmentarea) psihozei/schizofreniei văzută ca şi sindrom în părţile sale componente;

– Prezenţa simptomelor psihotice atenuate poate fi un bun predictor pentru psihoză.

Dominguez arată, în studiul său, că asocierea simptomatologiei negative şi/ sau dezorganizante cu simptomele psihotice atenuate creşte relevanţa clinică a sindromului şi astfel poate identifica persoanele cu risc crescut de a dezvolta un sindrom psihotic franc. Aceste rezultate vin să întărească evidenţele conform cărora depistarea şi tratamentul precoce al psihozei influenţează cursul evolutiv al acesteia şi oferă posibilitatea unor strategii eficiente în vederea recuperării.

Ultimele rezultate şi propunerile amintite mai sus au dovedit că există un mare grad de rezistenţă la schimbare în sistemul diagnostic al psihozelor. Ideea de a renunţa la vechiul construct numit schizofrenie şi de deconstrucţie a psihozei este mult prea radicală pentru mulţi specialişti în domeniu. Totuşi, propunerile DSM-V includ, în cadrul capitolului dedicat psihozelor şi o entitate clinică ce ţine cont, în mare măsură, de aceste propuneri (şi de mai vechile instrumente de diagnostic al fazei prepsihotice): sindromul psihotic atenuat.

Importanţa Primului Episod de Psihoză

Costurile psihozei

Psihozele reprezintă o problemă majoră de sănătate publică.

Povara (individuală, familială şi a societăţii) rezultată în urma unui proces psihotic este foarte mare şi, de cele mai multe ori, dificil de estimat (1, 16). Debutul în adolescenţă duce la lipsuri majore şi dificultăţi în procesul developmental soldate cu ameninţarea (zdruncinarea) individului ca şi persoană independentă, ca şi identitate, dar şi ca valori individuale. Familia este cea care reacţionează prima la aceste schimbări: homeostazia familială distrusă atrage după sine victimizare, sărăcie, izolare, riscuri de a acumula mai multe probleme de sănătate (chiar şi fizică) (1, 17, 18).

OMS consideră psihoza activă ca fiind a treia în clasamentul celor mai dizabilitante boli; după OMS, aproximativ 2% din anii de viaţă trăiţi cu dizabilitate („Disability – adjusted life years") sunt urmarea schizofreniei şi tulburării afective bipolare, iar durata medie de viaţă scade cu aproximativ zece ani în aceste boli. Predicţia pentru anul 2020 sugerează că aceste boli vor rămâne în top, prefigurându-se creşterea procentelor actuale (19).

Apariţia antipsihoticelor de nouă generaţie (atipice) a schimbat total imaginea tratamentului în schizofrenie şi în psihozele înrudite. Ameninţarea efectelor secundare extrapiramidale şi a diskineziei tardive a fost dată uitării odată cu diminuarea drastică a acestor efecte, în schimb a apărut un nou profil al efectelor secundare, specific neurolepticelor atipice: sedarea excesivă, creşterea ponderală, amenoreea, galactoreea, dificultăţile de dinamică sexuală.

Intervenţiile psihosociale au generat şi ele un val de optimism în ceea ce priveşte evoluţia psihozelor. Totodată, acest context, în care se accentuează importanţa strategiilor comunitare de îngrijiri şi a cercetării cauzelor şi markerilor evolutivi ai psihozelor, a produs o atmosferă de optimism şi de interes crescut pentru debutul şi stadiile timpurii ale tulburărilor psihotice.

Cercetările din ultimii 20 ani au dovedit însă faptul ca există întârzieri semnificative în diagnosticul şi tratamentul persoanelor care

experimentează un prim episod de psihoză. Nu de multe ori, procedurile de evaluare şi intervenţiile terapeutice au fost, în cazurile de debut a psihozei, traumatizante, şi chiar au indus atitudini negative şi acuzaţii la adresa profesioniştilor din sănătatea mentală.

În acest context, s-a născut ideea unei asociaţii internaţionale: IEPA (International Early Psychosis Association), care îşi propunea câteva obiective esenţiale şi un program dedicat celor care experimentau un prim episod de psihoză, dar şi familiilor acestora. Principiile de bază ale asociaţiei prevedeau:

– oferirea oportunităţilor de îngrijire în cel mai scurt timp posibil;

– evaluarea şi prevenirea morbidităţii secundare, cu scopul de a scădea mortalitatea şi morbiditatea în primul episod de psihoză;

– crearea unor oprtunităţi de cercetare avansată şi continuă pentru testarea eficacităţii tratamentelor existente şi dezvoltarea unor strategii de prevenţie secundară.

Specialiştii în domeniu, implicaţi în elaborarea platformei de programe a IEPA, au prezentat în 2002, la cea de-a treia Conferinţă IEPA de la Copenhaga, Ghidurile Clinice ale IEPA. În aceste ghiduri se stipula ca intervenţiile preventive să se desfăşoare în trei faze cheie ale psihozei timpurii:

1. În faza „la risc", când simptomatologia este subtilă şi poate fi confundată cu probleme şi dificultăţi developmentale specifice adolescenţei;

2. În perioada de psihoză francă, în care simptomele rămân netratate şi pot duce la riscul apariţiei dizabilităţii şi chiar al unei dizabilităţi prelungite;

3. În perioada critică după debutul primului episod de psihoză, care se poate prelungi la 5 ani ca şi durată, perioadă în care tratamentul trebuie să fie comprehensiv şi specific.

Ducerea la îndeplinire a obiectivelor propuse impunea crearea unor servicii specializate pentru Primul Episod de Psihoză (PEP), precum Centrul de Prevenire şi Intervenţie pentru Psihozele Timpurii (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre) din Melbourne, care a devenit un model pentru toate celelalte servicii

similare în plan mondial. „The International Early Psychosis Association" (IEPA) este, în prezent, o reţea internaţională care reuneşte pe toţi cei interesaţi şi implicaţi în studiul ţi tratamentul psihozelor timpurii. Asigură şi promovează formarea şi educarea continuă a profesioniştilor, dar şi o platformă generoasă de cercetare în domeniu. Conferinţele bianuale ale IEPA reprezintă oportunităţi de comunicare şi împărtăşire a experienţei echipelor de cercetare în domeniul psihozelor timpurii, dar şi de lansare a noi programe de prevenţie şi terapie.

Debutul şi evoluţia Primului Episod de Psihoză

Patrick McGorry, la începutul capitolului I „A stich in time…The scope for preventive strategies in early psychosis" (20), citează două afirmaţii, făcute în urmă cu peste 100 de ani. Aceste citate – pot fi preluate ca şi dispoziţii testamentare, sau ca pietre de temelie pentru orice intervenţie terapeutică: „it is of the greatest medical importance to diagnose cases of dementia praecox with certainty and at an early stage" (Kraepelin, 1896/1987, p. 23).

„The sooner the patients can be restored to an earlier life and the less they are allowed to withdraw in the world of their own ideas, the sooner do they become socially functional" (Bleuler, 1908/1987, p. 63)

Poate că nu este întâmplător faptul că, după mai mult de un secol, ne reîntoarcem mereu la aceleaşi concluzii şi, citându-i pe clasici, ar părea că nimic nu mai poate fi adăugat.

Da, este adevărat că, iată, noţiunea de prevenţie în schizofrenie şi în tulburările psihiatrice are o istorie care practic se suprapune cu istoria psihozei însăşi. Mai dramatic este, însă, faptul că aceste concluzii şi dezbaterile aferente încă împart lumea psihiatrică, şi nu numai, trecând de la imaginea progresivă a dezastrului la optimismul încă prea timid al celor care cred cu tărie în recuperare.

Înaintea „erei neurolepticelor", pesimismul kraepelian putea fi explicat prin multitudinea cazurilor în care tineri afectaţi de schizofrenie apăreau în instituţiile psihiatrice mult prea târziu, în stadii severe ale bolii, unii chiar cronicizaţi şi irecuperabili.

Cei având o evoluţie favorabilă după un prim episod de psihoză erau prea puţini şi nu mai apăreau în contact cu serviciile psihiatrice (Bleuler, 1908).

Apariţia antipsihoticelor şi, mai ales, apariţia antipsihoticelor atipice, cu posibilitatea alegerii unor opţiuni variate şi complexe, a adus o perspectivă mai generoasă asupra evoluţiei pe termen lung. Mai mult, a creat un context extrem de favorabil în ceea ce priveşte înţelegerea şi îngrijirea pacienţilor care experimentează psihoza. În ciuda acestui context generos (atât pentru profesionişti, cât şi pentru pacienţi), există încă motive de îngrijorare şi există încă voci ale profesioniştilor din domeniu care îşi exprimă scepticismul. De ce am fi sceptici în secolul 21? De ce ar trebui să ne îngrijoreze şi să ne preocupe debutul şi evoluţia primului episod de psihoză?

În opinia mea, există cel puţin trei argumente esenţiale, care ar trebui să fie luate în considerare de orice plan strategic de sănătate mentală:

1. Îngrijirile/serviciile acordate persoanelor care experimentează PEP sunt, de cele mai multe ori, tardive, inadecvate, agresive/ dăunătoare; unele persoane nu beneficiază de îngrijiri niciodată!

2. Există deja suficiente evidenţe care sugerează existenţa unor oportunităţi pentru prevenţia secundară eficientă, cu posibilitatea scăderii semnificative a morbidităţii şi mortalităţii asociate cu psihoza.

3. Cercetarea epidemiologiei, neurobiologiei şi aspectelor psihosociale ale psihozei timpurii pot facilita intervenţiile precoce şi prevenţia secundară.

Pornind de la aceste argumente privind importanţa fazelor timpurii ale psihozei, putem întrezări şi „punctele slabe” sau zonele ce impun maximă atenţie atunci când e vorba de un prim episod de psihoză:

1. Prodromul: perioadă distinctă în evoluţia PEP, de cele mai multe ori nerecunoscut sau minimalizat ca importanţă;

2. Modalităţile de debut şi de evoluţie a PEP, cu implicaţii asupra prognosticului pe termen scurt, mediu şi lung;

3. Strategiile terapeutice: de iniţierea lor precoce depinde prognosticul recuperator.

Prodromul în Primul Episod de Psihoză

De foarte multe ori, anamneza pacienţilor diagnosticaţi cu PEP identifică retrospectiv existenţa unor simptome care, mai ales la adolescenţi, pot părea mai degrabă particularităţi ale acestui stadiu developmental, ştiut fiind faptul că adolescenţa se caracterizează prin schimbări profunde emoţionale, intelectuale şi sociale.

Pe de altă parte, 5-10% din populaţia generală experimentează tranzitoriu tulburări de percepţie, suspiciozitate excesivă, idei de referinţă, idei bizare, fără ca aceste simptome să afecteze funcţionalitatea. Diferenţa între aceste fenomene şi simptomele psihotice clare este dată de intensitatea, frecvenţa şi măsura în care acestea afectează funcţionalitatea persoanei. O serie de studii retrospective, referitoare la primul episod de psihoză au identificat astfel de fenomene.

Există o serie de evidenţe care indică faptul că simptomele psihotice atenuate nu evoluează inevitabil spre psihoza francă şi pot fi întâlnite, alături de experienţele „psychotic-like", cu o rată chiar mai crescută decât tulburările psihotice în populaţia generală, fără a surveni pe parcursul vieţii tranziţia la psihoză.

Problema diferenţierii între „normal" şi „anormal" are implicaţii importante pentru definirea prodromului. Dacă experienţele aşa-numite normale au o evoluţie staţionară, nu la fel se întâmplă cu simptomele psihotice atenuate. Acestea din urmă pot avea o evoluţie variabilă, fie apar şi apoi se rezolvă spontan, fără niciun tratament, fie apar intermitent, ca răspuns la anumiţi stresori, fie apar şi rămân persistente, cronice, însă fără a produce distress şi fără a determina cererea de ajutor, fie se pot înrăutăţi/accentua şi poate apărea tranziţia la psihoza francă (1).

Clasic, perioada care precede psihoza era denumită „faza premorbidă". În realitate, această perioadă acoperă două faze distincte: faza premorbidă (care poate acoperi chiar zeci de ani) şi faza prodromală. Conceptul – prodrom – este în mod uzual folosit în medicină, marcând perioada de timp în care se identifică simptome ce preced debutul clar al unei boli.

Prodromul a fost definit iniţial ca perioada prepsihotică ce precede o recădere la pacienţii cu diagnostic deja stabilit de psihoză. Ulterior, s-a

impus o distincţie între prodromul iniţial *versus* prodromul de recădere! Astfel, au fost găsite definiţii care să corespundă perioadei considerate ca fiind prodromul iniţial, cel din primul episod de psihoză (21):

– Keith & Matthews, 1991: „un grup heterogen de comportamente având o relaţie temporală cu debutul psihozei”;

– Loebel & co., 1992*:* „intervalul de timp scurs de la apariţia unor comportamente neobişnuite la debutul simptomelor psihotice”;

– Beiser & col., 1993: „perioada de la primele simptome remarcate până la apariţia simptomelor psihotice proeminente”;

Ceea ce este comun tuturor definiţiilor pentru prodrom este prezenţa simptomelor şi relaţia temporală cu debutul psihozei. Decurg de aici două importante implicaţii:

– Persoana, fiind simptomatică pe parcursul perioadei prodromale, va solicita ajutor, aşadar, poate fi ***detectabilă***;

– Persoana poate dezvolta boala după finalizarea fazei prodromale; aceasta sugerează că procesul de tranziţie de la prodrom la psihoza francă poate fi ***detectabil***.

Procesul de conceptualizare a prodromului a necesitat găsirea unor metode eficiente de investigare a acestuia. Se identifică două mari direcţii în acest demers (21):

A) Metoda pasivă/retrospectivă

– Reconstrucţia retrospectivă: informaţii detaliate de la pacient, aparţinători şi alte surse de informaţie (metodă iniţiată în urmă cu un secol de Bleuler şi utilizată ulterior de mulţi alţi cercetători: Bleuler, 1911/1950; Kraepelin, 1919/1921; Conrad, 1958; Meares, 1959; Bowers, 1966, 1968; Freedman, 1966; Stein, 1967; Fish, 1976; Docherty, 1978; Huber, 1980; Hafner,1992-1994; Hambrecht, 1994; Beiser, 1993.

– Interviuri cu pacienţii în stadiul timpuriu al psihozei

(Chapman, 1959, 1966; McGhie & Chapman, 1961; Varsamis & Adamson, 1971; Freedman & Chapman, 1973).

B) Metoda pro-activă

– Observarea şi monitorizarea pacienţilor în timpul dezvoltării psihozei (Walker, 1991; Hafner & col., 1992; Anonymous, 1950; Bowers, 1965).

– Utilizarea prodromului recăderii ca model pentru prodromul din primul episod de psihoză (prodromul iniţial) (Docherty & col, 1978; Herz & Melville, 1980; Donlon & Blacker, 1973; Heinrichs & Carpenter, 1985; Subotnik & Nuechterlein, 1988; Birchwood, 1992; Tarrier & col, 1991).

Au fost concepute instrumente structurate şi semistructurate pentru evaluarea debutului psihozei şi a fazei prodromale:

– evaluarea retrospectivă: RPMIP – Royal Park Multidiagnostic Instrument for Psychosis, McGorry şi col, 1990 ; IRAOS – Interview for the Retrospective Assesment of the Onset of Schizophrenia, Hafner şi col, 1992; CASH – Comprehensive Assesment of Symptoms and History;

– evaluarea activă: SIPS – SOPS, Th. H. McGlashan şi col, 2001; PQ – Prodromal Questionnaire, Tandy Miller 1996.

A devenit, astfel, posibilă descrierea fenomenologiei prodromului. O importantă contribuţie, cu relevanţă asupra cercetărilor ulterioare, a avut-o Huber şi grupul de colaboratori din Bonn. Aceştia au propus ca cele mai timpurii manifestări/simptome din schizofrenie să fie numite generic „simptome bazale" – acestea constituind experienţe subiective anormale în sfera cogniţiei, atenţiei, percepţiei şi motilităţii. Grupul din Bonn a subclasificat simptomele bazale în 2 nivele:

– nivelul 1: cu simptome bazale necaracteristice sau nespecifice;

– nivelul 2: cu simptome caracteristice, mai frecvent întâlnite în schizofrenie decât în alte tulburări non-psihotice.

O analiză a acestor simptome sugerează că simptomele bazale de nivel 1 sunt echivalenţa simptomelor nespecifice prodromale (simptome subiective din prodromul timpuriu), pacienţii fiind diagnosticaţi frecvent cu tulburări anxioase, tulburări somatoforme sau chiar tulburări de personalitate; simptomele de nivel două sunt de fapt echivalente cu prodromul tardiv, în care sunt decelate simptome psihotice atenuate şi/sau aşa-numitele simptome negative.

Yung şi McGorry (1996) descriu fenomenologia prodromului, sumarizând datele existente în literatură cu cele ale cercetărilor echipei din Melbourne (21). Se evidenţiază 8 subtipuri de simptome caracteristice fazei prodromale:

- simptome nevrotice:
  - anxietate
  - nelinişte
  - iritabilitate
- simptome afective:
  - depresie
  - anhedonie
  - sentiment de culpă
  - idei suicidare
  - oscilaţii timice
- schimbări ale voliţiei:
  - apatie
  - pierderea interesului
  - energie scăzută, fatigabilitate
- schimbări cognitive:
  - dificultăţi ale atenţiei
  - ruminaţii
  - blocajul gândirii
  - dificultăţi ale gândirii abstracte
- simptome fizice:
  - acuze somatice
  - scădere ponderală
  - apetit alimentar scăzut
  - tulburări de somn
- simptome psihotice atenuate sau simptome „sub prag”:
  - anormalităţi perceptuale
  - suspiciozitate
  - schimbarea în modalitatea de reprezentare a sinelui şi a lumii
  - schimbări ale afectului
  - schimbări ale motilităţii
- alte simptome:
  - fenomene disociative
  - simptome obsesiv-compulsive
  - senzitivitate

– schimbări comportamentale**:**

- deteriorare funcţională
- retragere socială
- impulsivitate
- comportament bizar
- agresivitate, comportament disruptiv.

Prodromul este, aşadar, o **entitate clinică, potenţial detectabilă**, dar care, cel puţin până în ultimii 5 ani, a fost considerat un concept retrospectiv. Identificarea retrospectivă a prodromului şi semnificaţia acestuia nu sunt însă de dată recentă.

Sullivan, încă din 1927, semnala posibilitatea intervenţiei în fazele timpurii ale psihozelor, intervenţie care ar putea îmbunătăţi mult prognosticul, atât pentru pacienţi, cât şi pentru îngrijitorii acestora. Meares, în 1950, scria: „Necesară este nu diagnosticarea precoce a schizofreniei, ci diagnosticarea schizofreniei prepsihotice. Trebuie să învăţăm să recunoaştem acel status mental care se va transforma în schizofrenie dacă nu sunt luate măsurile cele mai potrivite pentru a preveni deteriorarea" (22).

La fel, Post, în 2001, sublinia că: „Prevenirea sau întârzierea apariţiei schizofreniei şi a bolii Alzheimer sunt printre cele mai urgente imperative morale, sociale, economice, de sănătate publică şi ştiinţifice ale vremurilor noastre".

Studiile privind psihozele timpurii, iniţiate prin 1980, aveau la bază tocmai observaţiile şi ipotezele predecesorilor amintiţi. Abia din 1990 însă, odată cu publicarea unor studii de referinţă, a început o muncă de cercetare focalizată pe psihozele timpurii: identificare precoce şi intervenţie precoce.

Noţiunea de „intervenţie timpurie" în psihoze şi schizofrenie a fost promovată de un articol semnat de Richard Wyatt, în 1991, care semnala o evoluţie mai bună a pacienţilor la care terapia antipsihotică a fost iniţiată precoce, înainte de debutul clar al psihozei (23).

S-a emis apoi ipoteza conform căreia manifestările timpurii ale psihozelor pot fi identificate şi, astfel, prin intervenţia timpurie, este posibilă prevenţia tranziţiei la psihoză sau ameliorarea impactului psihozei.

Identificarea factorilor environmentali, care pot creşte riscul dezvoltării psihozei, a sporit speranţa că aceşti factori ar putea fi influenţaţi

prin strategii de prevenţie primară şi secundară. Mai mult decât atât, observaţia, conform căreia continuarea tratamentului la pacienţii cu psihoză francă poate duce la remisiuni de lungă durată, a condus la ipoteza unei *„ferestre de oportunitate terapeutică”* în perioada prepsihotică.

Studiile care îşi propuneau investigarea prodromului s-au dovedit necesare odată cu publicarea primelor cercetări care concluzionau că tratarea cât mai precoce a schizofreniei poate influenţa evoluţia ulterioară, prognosticul fiind mai bun la aceste cazuri. O serie de grupuri de cercetare în domeniul PEP şi-au dezvoltat clinici destinate exclusiv stadiului prodromal al schizofreniei, având ca obiectiv principal evaluarea şi potenţialul tratament a cazurilor cu risc de a dezvolta psihoză. În 1996, echipa din Melbourne, condusă de Prof. Dr. Patrick McGorry, a stabilit primul set de criterii clinice care s-au dovedit ulterior a fi valide pentru previziunea tranziţiei la psihoza francă. Cercetătorii, care au utilizat criteriile elaborate de McGorry (ARMS), raportează că 40% din pacienţii prodromali devin psihotici (dezvoltă psihoză francă).

Multe alte echipe de cercetare au identificat o serie de ***factori de risc pentru dezvoltarea psihozei***:

Carr şi colab., în 2000, au inclus în cadrul acestora:

- Istoricul familial +
- Complicaţiile perinatale
- Personalitatea premorbidă
- Evenimente de viaţă stresante, recente

Yung şi colab., în 1998, au elaborat un set de criterii operaţionale pentru identificarea indivizilor cu risc de a dezvolta o tulburare psihotică în următoarele 6-12 luni (24).

În 2003, Yung şi colab. au identificat 5 variabile considerate ca predictori semnificativi ai tranziţiei spre psihoză (25):

- Scoruri GAF <51
- Scor subscala pentru simptome psihotice BPRS >2
- Scor SANS pentru atenţie >1
- Subscala HRDS >18

Oliver Mason şi colab., într-un studiu prospectiv din 2004 (26), găsesc ca predictori ai tranziţiei următorii factori:

- o Prezenţa trăsăturilor accentuate sau a tulburării de personalitate schizotipală
- o Deteriorarea marcată a funcţionalităţii
- o Prezenţa simptomelor ca:
  - – Halucinaţii auditive
  - – Gândire magică
  - – Credinţe ciudate
  - – Tocire afectivă
  - – Anhedonia
  - – Izolarea socială

În ceea ce priveşte durata prodromului, studiile retrospective sugerează o variaţie, de la o perioadă scurtă până la câţiva ani (18, 27, 28, 29, 30). Unele studii au relevat chiar o distribuţie bimodală, cu mai puţin de 1 an pentru o parte din pacienţi şi peste 4 ani pentru o altă parte (31). Alte studii descriu prodrom cu durată de 0 până la 20 ani.

Toate studiile au concluzionat că debutul psihozei după un prodrom variabil ca timp nu poate fi predictibil 100%.

Aproximativ 50% din cazurile UHR nu vor dezvolta psihoză (25). Devine imperios necesar un program de identificare a cazurilor la care este oportună intervenţia precoce. Desigur, pentru acest demers, descoperirea unor markeri biologici pentru schizofrenie ar fi esenţiali pentru strategiile preventive.

Dezvoltarea unor programe de studiu genetic (Genetic high risk GHR) a reprezentat un pas important în domeniul detecţiei şi intervenţiei precoce, mai ales pentru schizofrenie. Limitele acestor studii ar consta în durata (sunt proiecte pe termen lung) şi costurile excesive, ţinând cont şi de faptul că doar 9% din indivizii cu rude de gr. I, cu diagnosticul de schizofrenie, ar putea dezvolta ei înşişi boala. De asemenea, o mare parte din indivizii care sunt diagnosticaţi cu PEP nu au deloc în familie vreun membru cu o tulburare psihotică.

Cercetările genetice din ultimii ani au identificat gene asociate cu schizofrenia, unele având exprimare fenotipică foarte precoce (32,33). Dacă aceste fenotipuri au o putere predictivă relativ mică pentru identificarea indivizilor care vor deveni psihotici, au însă rolul de a

servi ca biomarkeri pentru procese patologice care pot deveni ţinta strategiilor preventive.

Cele mai recente exemple ar fi rolul receptorului alfa7 nicotinic şi a genei sale CHRNA7 de pe cromozomul 15, cu rol în neurobiologia şi transmiterea genetică a schizofreniei (34).

Crearea multiplelor oportunităţi de diagnostic şi intervenţie precoce a devenit în ultimii ani o politică de sănătate mentală, cu impact asupra beneficiarilor, dar şi a profesioniştilor şi cu schimbarea imaginii dezastruoase a psihozei şi în special a schizofreniei.

Criterii diagnostice utilizate în cercetările privind perioada prodromală din PEP

Relativ recent, cu începere din anul 2004, au început în toată lumea să fie derulate programe clinice prospective cu focusare pe psihozele timpurii. McGorry şi col. au fost pionieri in acest domeniu, dezvoltând un centru clinic care a devenit model de referinţă pentru cercetările ulterioare ale prodromului: **Personal Assesment and Crisis Evaluation** (**PACE**). McGorry şi echipa sa (1996) au dezvoltat un sistem de criterii diagnostice prospective extrem de sofisticat, menit să reducă numărul cazurilor fals-pozitive. Termenul **„At Risk Mental State" (ARMS)** a fost folosit pentru a descrie populaţia la risc de a dezvolta o tulburare psihotică (5, 6, 35, 36).

Sistemul diagnostic elaborat de McGorry identifica 3 categorii de criterii diagnostice pentru indivizii la risc (ARMS):

1. **grupul cu factori de risc ai trăsăturilor şi ai stării** (Trait and state Risk Factor Group): istoric familial de boală psihotică sau tulburare de personalitate schizotipală conform DSM-IV sau schimbare recentă a statusului mental;

2**. grupul cu simptome psihotice atenuate**: simptome psihotice sub prag (cum ar fi experienţele perceptuale neobişnuite) care apar de câteva ori pe săptămână, cel puţin pentru o perioadă de 1 săptămână;

3. **grupul cu simptome psihotice scurte, limitate sau intermitente**, care durează mai puţin de 1 săptămână şi se remit spontan.

Acest grup de criterii a fost însă criticabil, reproşurile aduse fiind legate de lipsa menţionării simptomelor negative.

Cornblatt şi col. (1996) au introdus în criteriile de diagnostic ale prodromului şi simptomele negative atenuate, descriind astfel în **grupul de risc clinic înalt CHR (Clinical High Risk)** subiecţi cu simptome negative atenuate sau simptome dezorganizate, clasificaţi ca şi CHR – şi subiecţi cu simptome negative atenuate, simptome dezorganizante şi simptome pozitive clasificaţi ca şi CHRT. Cornblatt propune o conexiune developmentală între cele două grupuri, grupul CHR – reprezentând stadiul prodromal timpuriu, iar grupul CHR+ stadiul prodromal tardiv (37).

În continuare sunt exemplificate criterii de diagnostic, dezvoltate tocmai pentru a diagnostica stările prodromale considerate nespecifice:

• ***Criteriile „ultra-high risk" UHR*** – Criteriile UHR includ 3 categorii de simptome:

– simptome psihotice (pozitive) atenuate;

– simptome psihotice scurte, limitate, intermitente;

– declin funcţional la o persoană cu risc de a dezvolta psihoză.

Criteriile UHR au suportat modificări şi au luat naştere **criteriile COPS (Criteria of Prodromal Syndromes)**. Modificările aduceau o măsurare a simptomelor pozitive cu ajutorul scalei pentru simptome prodromale **(SOPS**) (38).

Debutul în Primul Episod de Psihoză

Voi ilustra două asemenea modele:

1) Modelul, imaginat de Knowics şi Sharma (39), presupune existenţa următoarelor stadii:

– faza premorbidă, asimptomatică, caracterizată prin modificări emoţionale, cognitive şi comportamentale, fără afectarea funcţionalităţii;

– faza prodromală, cu simptome prepsihotice şi modificări în funcţionarea socială;

– faza psihotică – diagnostic de axă I cu simptome pozitive, negative şi dezorganizante;

– faza de remisiune sau postpsihotică, cu un curs variabil.

2) Maier şi Cornblatt descriu modelul progresiunii spre schizofrenie, cu patru faze, de la cea proximală la cea distală (40):

1. faza psihotică, ce poate progresa spre schizofrenie;

2. faza prodromală tardivă, cu simptome psihotice, atenuate sau psihoză scurtă intermitentă;

3. faza prodromală timpurie (precoce), cu simptome negative şi nespecifice, în principal simptome afective şi deteriorare psihosocială;

4. faza premorbidă, cu factori de risc şi factori de vulnerabilitate („trait”) prezenţi, însă fără afectarea funcţionării psihosociale.

Identificarea debutului fazei prepsihotice necesită diferenţierea experienţelor „normale” de cele „anormale”. Se pare că acest lucru este cu atât mai dificil cu cât există dovezi, din ce în ce mai multe, că, în populaţia generală, există o frecvenţă chiar mai mare a simptomelor psihotice atenuate şi a experienţelor „de tip psihotic” (psychotic type experiences) decât frecvenţa tulburărilor psihotice propriu-zise (Peters şi colab., 1999; Peters, 2001; Van Os şi colab., 2000 şi 2001). Studiile longitudinale au arătat că aceste simptome psihotice atenuate se pot remite spontan după o anumită perioadă, sau pot persista de-a lungul vieţii fără a evolua spre psihoză francă (1).

O altă dificultate în cadrul evaluării iniţiale este identificarea momentului de tranziţie de la faza prepsihotică la psihoza francă. Încă există incertitudini în privinţa acestui moment evolutiv din cadrul PEP.

Majoritatea clinicienilor nu au dificultăţi în a diagnostica o tulburare psihotică francă, însă, recunoaşterea simptomelor subtile de tranziţie de la faza prepsihotică la stadiul de psihoză încă este o provocare pentru cei mai mulţi. Patrick McGorry şi Thomas H. McGlashan (42, 43) au descris dilemele şi provocările pe care le-au avut pe parcursul mai multor studii privind faza prepsihotică a PEP. Iată câteva din motivele, descrise de aceştia, pentru care recunoaşterea debutului unui Prim Episod de Psihoză rămâne o provocare:

Situaţii care complică definirea

(a) Debutul gradat al simptomelor, în special al simptomelor care par să evolueze din personalitatea de substrat;

(b) Fluctuaţii în intensitatea şi frecvenţa simptomelor;

(c) Fluctuaţii în nivelul insight-ului asupra simptomelor;

(d) Individul poate să nu fie conştient că trăirile sale sunt neobişnuite sau anormale;

(e) Individul poate atribui aceste trăiri unei varietăţi de surse, unele plauzibile;

(f) Observatorii pot să atribuie simptomele unei varietăţi de cauze (explicaţii) posibile;

(g) Un individ poate să nu fie deranjat de acelaşi tip de simptome care ar fi fost deranjante pentru alt individ;

(h) Persoana poate să nu dispună de limbajul necesar pentru a descrie fenomenele;

(i) Persoana poate să nu fie afectată sau să ceară ajutor pentru simptomatologie.

Aceeaşi echipă a definit şi criteriile clinice pentru includerea pacienţilor în grupul cu risc foarte înalt de a dezvolta o tulburare psihotică.

Criteriile clinice PACE pentru grupurile cu risc foarte înalt

– Vârsta între 14 şi 29 de ani

– Trimişi de către un serviciu specializat

– Îndeplineşte criteriile pentru unul sau mai multe din grupurile următoare:

Simptome psihotice atenuate (APS):

(a) Prezenţa a cel puţin unul din următoarele simptome: idei de referinţă, convingeri stranii, sau gândire magică, perturbări ale percepţiei, ideaţie paranoidă, gândire şi vorbire stranie, comportament şi aspect straniu.

(b) Frecvenţa simptomelor: cel puţin de câteva ori pe săptămână

(c) Recente: prezente în cursul ultimului an

(d) Durată: prezente pentru cel puţin 1 săptămână şi nu mai puţin de 5 ani

Simptome psihotice intermitente, limitate, scurte

(a) Simptome psihotice tranzitorii: prezenţa a cel puţin unul din următoarele: idei de referinţă, gândire magică, perturbarea percepţiilor, ideaţie paranoidă, gândire şi vorbire neobişnuite.

(b) Durata episodului: mai puţin de o săptămână

(c) Frecvenţa simptomelor: cel puţin de câteva ori pe săptămână

(d) Simptomele dispar în mod spontan

(e) Recente: simptomele psihotice intermitente scurte să fi fost prezente în cursul anului precedent

Factori de risc ai caracteristicilor (trăsăturilor) şi stării

(a) Tulburare de personalitate schizotipală la individul identificat sau la o rudă de gradul I cu tulburare psihotică.

(b) Descreştere semnificativă în starea mintală sau funcţionare, menţinută pe durata a cel puţin 1 lună şi nu mai mult de 5 ani

(c) Recente: reducerea funcţionării a apărut în cursul ultimului an.

Criteriile de diagnostic PACE conform Scorurilor Evaluării Comprehensive a Stărilor Mintale de Risc (CAARMS)

Simptome psihotice atenuate

(a) Simptome psihotice subclinice:

– Scor de severitate pe Subscala Tulburărilor de Conţinut a Gândirii = 3 – 4;

– Scor de severitate pe Subscala Anormalităţilor Perceptuale = 3 – 4

Şi:

– Scor de severitate pe Subscalele Vorbirii Dezorganizate = 4 – 5

(b) Scor de frecvenţă de 3-6 pe:

– Subscala Tulburărilor de Conţinut a Gândirii

– Subscala Anormalităţilor Perceptuale

– Subscala Vorbirii Dezorganizate

Pe durata a cel puţin o săptămână

(c) Scor de frecvenţă = 2 pentru

– Subscala Tulburărilor de Conţinut a Gândirii

– Subscala Anormalităţilor Perceptuale

– Subscala Vorbirii Dezorganizate

În mai mult de două momente, plus

(d) Simptome prezente în cursul anului precedent şi nu pentru mai mult de 5 ani

Simptome psihotice intermitente, scurte, limitate:

(a) Simptome psihotice tranzitorii

– Scor de severitate pe Subscala Tulburărilor de Conţinut a Gândirii = 6

– Scor de severitate pe Subscala Anormalităţilor Perceptuale = 5-6

Şi/sau:

– Scor de severitate pe Subscalele Vorbirii Dezorganizate = 6

Plus:

(b). Scor de frecvenţă de 1-3 pe:

– Subscala Tulburărilor de Conţinut al Gândirii
– Subscala Anormalităţilor Perceptuale

Şi/sau:

– Subscala Vorbirii Dezorganizate

Plus:

(c). Fiecare episod de simptome este prezent pentru mai puţin de 1 săptămână şi simptomele se remit spontan cu fiecare ocazie;

Plus

(d). Simptomele au apărut în cursul anului precedent şi nu pentru mai mult de 5 ani

Factori de risc ai trăsăturilor şi stării:

(a). Rudă de gradul I cu tulburare psihotică sau tulburare de personalitate schizotipală în pacientul identificat (conform criteriilor DSM-IV), plus

(b). Descreştere semnificativă în starea mentală sau de funcţionare: menţinută pe durata a cel puţin 1 lună şi nu mai mult de 5 ani (o scădere a scorurilor GAF cu 30% de la nivelul premorbid), plus

(c). Reducerea funcţionării a apărut în cursul anului precedent şi s-a menţinut pe durata a cel puţin 1 lună

Criteriile de psihoză acută

(a).

– Scor de severitate pe Subscala Tulburărilor de Conţinut al Gândirii = 6
– Scor de severitate pe Subscala Anormalităţilor Perceptuale = 5-6

Şi/sau:

– Scor de severitate pe Subscalele Vorbirii Dezorganizate = 6

Plus

(b). Scor de frecvenţă mai mare sau egal cu 4 pe:

– Subscala Tulburărilor de Conţinut al Gândirii
– Subscala Anormalităţilor Perceptuale

Şi/sau:

– Subscala Vorbirii Dezorganizate

Plus

(c). Simptomele prezente pe durata a mai mult de 1 săptămână.

Parametri clinici cu semnificaţie pentru evoluţia PEP

În ultimii ani se discută tot mai mult despre câţiva parametri extrem de importanţi ai PEP: durata prodromului, durata psihozei netratate (DUP = perioada de timp scursă între apariţia primelor simptome de psihoză francă şi iniţierea unui proiect terapeutic) şi durata bolii netratate (DUI = durata prodromului + DUP). Interesul tot mai crescut cu privire la aceşti parametri se datorează faptului că, se presupune (şi unele studii au şi demonstrat acest fapt) că DUP şi DUI ar fi corelate cu modalitatea evolutivă şi prognosticul pacienţilor cu PEP (în special prognosticul pe termen lung) (43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51).

McGorry şi colab., în anul 2000, dar şi Davidson şi Weiser, în acelaşi an, au emis ipoteza că, pentru strategiile de prevenţie, dar şi pentru cele de intervenţie precoce, reducerea DUP ar constitui un obiectiv imediat şi realist.

În prezent, DUP se menţine la valori crescute în cele mai multe ţări, chiar şi în cele dezvoltate (McGlashan, 1999; Norman şi Malla, 2001). Motivele pentru care această stare de fapt persistă încă pot fi, în principal, patru: (1). Pacienţii înşişi; (2). Familiile pacienţilor; (3). Sistemul de îngrijiri primare de sănătate; (4). Serviciile de specialitate psihiatrice. Evident, DUP prelungită se asociază cu întârzieri semnificative în iniţierea tratamentului, ceea ce duce implicit la suferinţă subiectivă şi consecinţe negative asupra performanţelor şi adaptării psihosociale (6, 35, 38).

• Dificultăţile recunoscute ca stând la baza întârzierii diagnosticării precoce a PEP:

a) Dificultăţi în recunoaşterea simptomelor caracteristice primului episod de psihoză;

b) Reţinerea (rezerva) în a căuta ajutor;

c) Servicii de sănătate mentală inaccesibile (sau greu accesibile) sau non-responsive**;**

d) Existenţa unor comorbidităţi (uz/ abuz de substanţe psihotrope, tulburări de personalitate, retardare mentală) sau situaţii speciale (tineri în cursul unor anchete penale, homeless-i tineri).

• DUP şi evoluţia psihozei

Majoritatea studiilor longitudinale, din ultimii zece ani, **certifică existenţa unei corelaţii între debut** şi evoluţia pe termen scurt şi lung.

În plus, se pare că există şi o dimensiune clinică, la interfaţa **duratei** psihozei netratate şi a evoluţiei nefavorabile: simptomatologia negativă predominantă la debut, sau debutul progresiv, lent, dar şi debutul cu simptome propriu-zise, ce sunt de intensitate şi frecvenţă extremă (precum delirul de persecuţie), se corelează cu debut prelungit şi cu evoluţie nefavorabilă (1, 6, 18, 31, 43, 44, 45, 46, 47).

Dezbaterile au fost pe măsura importanţei problemei ridicate de aceste aspecte şi au fost expuse în timp argumente pro, dar şi contra intervenţiei precoce.

Primele şi cele mai intens susţinute argumente pro intervenţie au fost cele ale echipelor profesorului McGorry, susţinute de McGlashan şi colaboratorii: „este complet lipsit de etică a se întârzia intervenţiile într-un prim episod de psihoză" (1, 42).

Durata mare a psihozei netratate (DUP) în schizofrenie s-a dovedit a fi asociată cu remisiune întarziată, sau remisiune incompletă (Loebel şi col., 1992) şi recăderi psihotice frecvente (Crow şi col., 1986).

Lieuwe de Haan şi col., 2003, raportează o corelaţie directă între parametri DUP/DIPT şi simptomatologia negativă pe parcursul evoluţiei PEP (la şase ani de la debutul psihozei). DUP a fost asociat cu recăderi psihotice de intensitate uşoară, în timp ce DIPT a fost asociat cu respitalizări de lungă durată (luni).

Alte studii nu găsesc nicio corelaţie între DUP şi evoluţia PEP (Linszen şi col., 1998; Johnstone şi col., 1999; Robinson şi col., 1999; Craig şi col., 2000; de Haan şi col., 2000; Ho şi col., 2000; Hoff şi col., 2000; Barnes şi col., 2001). Conform altor echipe de cercetare, se pare că DUP ar putea fi asociat cu factori de prognostic precum funcţionarea premorbidă, modalitatea de debut (Haas and Sweeney, 1992), şi simptome proeminente negative (Norman and Malla, 2001). De asemenea, DUP a fost raportat a fi corelat direct cu recăderile psihotice şi remisiunea, dar nu a fost corelat cu alte domenii, cum ar fi funcţionarea socială.

Adepţii amânării intervenţiei terapeutice se bazează pe o serie de observaţii clinico-evolutive:

– Evidenţe ale cazurilor de psihoze acute, cu DUP scurt şi evoluţie favorabilă;

– Un prim episod de schizofrenie remis – este sau nu schizofrenie?

De asemenea, se invocă considerente etice (stigma pe care o poate atrage un diagnostic precum schizofrenia; bilanţul negativ în ecuaţia beneficii/riscuri).

În ultimii ani, câteva studii au emis şi ipoteza că reducerea DUP, prin metode active de detecţie a primului episod psihotic nu influenţează semnificativ evoluţia pe termen lung, însă rezultatele nu au fost atât de consistente încât să constituie concluzii, ce ar putea reduce tendinţa umanistă de a scurta cât de mult suferinţa celor ce trec prin experienţa psihotică.

Iniţierea intervenţiilor terapeutice în PEP

Strategiile terapeutice trebuie să fie strict corelate, în concordanţă cu stadiul PEP şi cu nevoile pacientului în suferinţă. Mc.Gorry şi colaboratorii subliniază că pacienţii cu un prim episod de psihoză necesită o abordare cu totul diferită faţă de cea din fazele mai avansate ale bolii (Edwards şi colaboratorii, 1994; Mc.Gorry, 1992; Mc.Gorry şi colaboratorii, 1996). În opinia autorilor citaţi, strategiile terapeutice, în cazul pacienţilor cu psihoză timpurie, trebuie să fie gândite şi aplicate într-o manieră care să includă atât tratamentul psihotropic individualizat (cu clase, doze şi durata a medicaţiei), cât şi tipul, conţinutul şi stilul intervenţiilor psihologice.

Intervenţia precoce poate surveni în patru etape importante (5, 6):

– detecţie şi evaluare;
– management terapeutic în timp util/ imediat;
– recuperarea timpurie şi tardiva;
– continuitatea îngrijirilor.

Studiile din ultimii 15-20 deani nu clarifică aspectele atât de controversate ale PEP, ci chiar dimpotrivă, în unele cazuri, au scăzut şansele de „reconciliere” între cele „două tabere”: profesioniştii, care preferă **atitudinea de expectativă** şi abia după ce diagnosticul devine cert să intervină, şi **tabăra „intervenţioniştilor**”, cei care pledează pentru tratamentul individualizat şi precoce al tinerilor cu psihoza timpurie (chiar în perioada prodromală!).

Au fost identificate însă o serie de obstacole în intervenţiile prepsihotice, cum ar fi cele enunţate de McGorry şi echipa sa (41), fiind urmat de alte echipe de cercetare (51, 52):

– vor exista întotdeauna indivizi care întrunesc criteriile ARMS, dar care nu vor dezvolta o tulburare psihotică.

– O diagnosticare şi intervenţie terapeutică la aceşti indivizi suscită o serie de dileme etice din varii motive:

o Aceşti indivizi pot deveni extrem de anxioşi sau chiar depresivi, având perspectiva unei posibile dezvoltări a unei psihoze/schizofrenii;

o Aceeaşi pot deveni sursa stigmatizării (auto şi heterostigmatizare);

o Cei diagnosticaţi cu UHR pot evita provocările profesionale/sociale, datorită temerii de a nu-şi creşte riscul de a dezvolta psihoză.

o Expunerea acestor indivizi la medicaţia antipsihotică poate aduce mai multe efecte secundare decât beneficii.

Evitarea cazurilor fals pozitive devine astfel o nouă provocare pentru profesioniştii din sănătatea mentală. Strategiile „close-in", care au ca populaţie ţintă adolescenţii şi adulţii tineri, şi strategiile de screening „multiple-gate screening", imaginate de Bell în 1992, s-au dovedit, până în prezent, cele mai eficiente în scăderea ratei cazurilor fals pozitive (53).

Încă de la începutul anilor '90, cercetătorii în domeniu au observat că, dacă sunt luate în considerare simptomele pozitive, ratele de remisiune, după un prim episod de psihoză, sunt foarte bune (54, 55). Dacă, însă, criteriile de evaluare a evoluţiei, atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung, sunt mai „pretenţioase" (mai stricte – precum funcţionarea cognitivă, ratele recăderilor, recuperarea), există diferenţe semnificative în raportările studiilor (54, 55).

• Necesitatea intervenţiei timpurii în PEP

Serviciile de detecţie, evaluare şi intervenţie au început, an de an, să fie tot mai performante, în acord cu nevoile pacienţilor. Obiectivele majore ale acestor servicii au evoluat şi ele, iar premiza intervenţiei timpurii a „globalizat" eforturile mai multor echipe de clinicieni şi cercetători din lumea întreagă. Totuşi, detectarea, evaluarea şi tratamentul unui pacient

cu PEP au rămas o imensă provocare, în ciuda unor ani buni de inovaţie şi cercetare în domeniul psihozelor timpurii.

De ce e necesară intervenţia timpurie? Pentru a înţelege, se impune o viziune mai amplă asupra evoluţiei longitudinale a psihozelor.

Diagnostice asociate cu psihoza sunt: schizofrenia, tulburarea schizofreniformă şi celelalte categorii de tulburări psihotice acute, cu sau fără simptome schizofrene, tulburarea schizo-afectivă, tulburarea afectivă bipolară, episodul depresiv major cu simptome psihotice, episodul maniacal cu simptome psihotice, tulburarea delirantă persistentă.

Cele mai multe tulburări psihotice au o evoluţie episodică, cu perioade de recădere precedate de un prodom variabil, urmate de o remisiune totală sau parţială; recuperarea rămâne un obiectiv fundamental al strategiilor terapeutice. Cunoscând aceste faze evolutive ale psihozei, este de aşteptat ca pentru fiecare fază să existe strategii specifice, individualizate, de evaluare şi tratament (1).

Din punct de vedere al evoluţiei pe termen lung, aproximativ 50% dintre pacienţii diagnosticaţi cu psihoză pot avea o evoluţie favorabilă după 15 ani de la debut (38% din pacienţii cu schizofrenie, versus 55% pacienţi cu alte psihoze). Folosind însă criterii mai stricte de evaluare a modelului evolutiv (respectiv pacienţi care nu au mai avut episoade acute în ultimii 2 ani, care au un nivel de funcţionare satisfăcător şi simptome absente), proporţia de pacienţi care pot fi consideraţi recuperaţi scade la 16% pentru cei cu schizofrenie şi 36% pentru cei cu alte psihoze (1).

Numeroase studii s-au focalizat pe urmărirea pe termen lung a pacienţilor cu prim episod de schizofrenie. Majoritatea studiilor, din ultimii 10 ani, raportează procente de 20-30% a pacienţilor cu prim episod de schizofrenie care sunt în stadiul de recuperare, fără simptome. În 20-42% din cazuri s-au decelat evoluţii nefavorabile, cu simptome persistente (absenţa remisiunii). În ceea ce priveşte funcţionalitatea pacienţilor cu prim episod de schizofrenie, la cel puţin 50% dintre pacienţi se constată o afectare moderată până la severă a funcţionalităţii globale, după 5 ani de evoluţie (1, 47).

Jumătate din pacienţii care au fost în stadiul de remisiune şi li s-a întrerupt tratamentul, la cinci ani de la debut, au evoluţie bună.

Alte studii raportează chiar procente încurajatoare (20-30%) de pacienţi care, la cinci ani de la primul episod de schizofrenie, sunt încă angajaţi şi şi-au păstrat reţeaua socială.

<u>Predictori evolutivi pentru evoluţia nefavorabilă</u>

– sexul masculin
– afectare cognitivă
– nivel educaţional scăzut
– nivel funcţional premorbid scăzut
– debut la vârstă tânără
– istoric de consum de substanţe
– absenţa prietenilor
– simptome negative la primul episod
– prodrom de tip C (1, 31)

Schizofrenia rămâne asociată cu cele mai lente şi slabe recuperări funcţionale, pe parcursul evoluţiei, comparativ cu alte psihoze.

Această scurtă trecere în revistă a datelor privind evoluţia psihozelor este un argument care sprijină **ipoteza determinismului multifactorial al prognosticului în PEP.**

Există studii care confirmă că o evoluţie bună, în primii doi ani de la debut, este un predictor pentru un prognostic favorabil pe termen lung. Din păcate însă, chiar şi în prezent se raportează întârzieri semnificative în depistarea, evaluarea şi tratamentul PEP, iar cauzele ţin atât de sistemul de îngrijiri (inclusiv politici de prevenţie insuficiente sau ineficiente), cât şi de potenţialii pacienţi.

Un nou concept, cel de ***întârziere în tratamentul intensiv psihosocial*** (Delay of Intensive Psychosocial Tratement – **DIPT**), a fost creat în strânsă corelare cu evoluţia psihozei şi asociat cu simptomele de serie negativă (56).

Relaţia între DUP şi evoluţia PEP este însă mult mai complexă decât pare la o privire superficială. După cum am arătat mai devreme, rezultatele studiilor sunt variate, unele chiar controversate, motiv pentru care relaţia DUP – model evolutiv în psihoze, mai necesită cercetări prospective multicentrice, pe loturi semnificative de pacienţi şi pe perioade de timp suficient de lungi pentru a putea trage concluzii pertinente.

În ultimii ani, a crescut mult tendinţa de a trata PEP cât mai precoce, cu scopul de a reduce suferinţa individului şi povara familială, dar şi pentru a creşte şansele unei evoluţii favorabile pe termen scurt şi pe termen lung.

• Dileme vechi şi provocări noi în Diagnosticarea Psihozei

Diagnosticul, ca rezultat al unei evaluări mai mult sau mai puţin complexe, are un rol crucial în practica clinică curentă şi în sănătatea publică. Cu peste 50 ani în urmă, Feinstein preciza rolul şi locul diagnosticului în problemele de îngrijiri de sănătate: „diagnostic categories provide the locations where clinicians store the observations of clinical experience"; „the diagnostic taxonomy establishes the patterns according to wich clinicians observe, think, remember and act" (57).

Când se ia în discuţie diagnosticarea sau clasificarea de orice tip, validitatea şi reliabilitatea diagnosticului sunt două aspecte cruciale (7). **Procedura de diagnosticare** poate fi diferită de la un evaluator la altul, însă în esenţa, pentru a stabili un diagnostic de etapă şi apoi de certitudine în cazul unui pacient cu un posibil prim episod de psihoză, trebuie parcurse câteva etape obligatorii. Trebuie punctuate câteva aspecte cheie pentru procesul de evaluare:

a) Evaluarea trebuie să fie intensivă, însă, în acelaşi timp, flexibilă şi comprehensibilă.

b) Interacţiunea dintre evaluator/echipa de evaluare şi pacient este de cea mai mare însemnătate. Fără a minimaliza importanţa evaluărilor paraclinice – testare psihodiagnostică, imagistică cerebrală, EEG, probe toxicologice şi alte probe de laborator – baza evaluării diagnostice o constituie relaţia clinician – pacient, în care clinicianul se poziţionează ca şi evaluator, participant direct şi implicat activ în această relaţie.

c) Asigurarea unui mediu de evaluare şi a unui context de evaluare care să ofere confort şi siguranţă atât pacientului, cât şi evaluatorului, şi este, de asemenea, o premiză importantă pentru succesul evaluării. Familia pacientului poate deveni un partener important (1).

Evaluarea iniţială a unui pacient cu un prim episod de psihoză trebuie să fie pe tot parcursul său un schimb de informaţii, mai degrabă

decât un interogatoriu care este denumit de unii „ interviu „. Mai presus de toate criteriile de diagnostic este în acest proces bilateral/bidirecţional, **ascultarea empatică şi înţelegerea experienţelor trăite de pacient** (şi uneori de familie) (9).

Discuţiile şi controversele privind o mai bună clasificare şi definire a psihopatologiei au o lungă istorie, însă, în ultimii 10, ani au îmbogăţit perspectiva taxonomiei tulburărilor mentale. Actualele sisteme de clasificare, DSM IV (American Psychiatric Association 1994) şi ICD-10 (International Classification of Diseases, World Health Organization, 1992) au stârnit critici încă de la apariţia lor, critici ce au dus în ultimii ani la dezvoltarea unor grupuri de lucru care, în perspectiva DSM-V, să găsească soluţii pentru îmbunătăţirea şi clasificarea criteriilor de diagnostic şi a categoriilor diagnostice.

Robert E. Kendell (58) sugerează că, pentru o nouă taxonomie, îmbunătăţită faţă de cea precedentă, sunt necesare 5 criterii:

1. să fie mai comprehensivă;
2. să fie uşor de utilizat;
3. să aibă semnificaţie clinică;
4. să aibă o reliabilitate crescută;
5. să aibă o validitate crescută.

Nu este de neglijat faptul că aceste criterii pot avea o importanţă diferită în funcţie de utilizatorii sistemelor de clasificare diagnostică, de nevoile şi implicarea lor într-un domeniu/clasă diagnostică sau la o gamă mai largă de pacienţi.

Pornind de la aceste criterii, Asociaţia Psihiatrică Americană (APA, American Psychiatric Association) a decis elaborarea celei de-a cincea ediţii a DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), estimat a intra în vigoare între anii 2007 şi 2010. Grupurile de lucru au investit timp, energie şi expertiza celor mai mari personalităţi din lumea psihiatrică, şi iată că lucrarea nu s-a finalizat, iar DSM-V este încă într-un stadiu ce nu permite elaborarea unor concluzii clare şi definitive.

Eterna dilemă: Dimensional versus categorial

Wittenborn şi colaboratorii (1953) au elaborat o reprezentare în 9 dimensiuni a fenomenologiei tulburărilor psihotice; după modelul său, au fost create alte modele de reprezentare a simptomatologiei depresive (Kendell, 1968) şi a schizofreniei cronice (Liddle, 1987), existând chiar încercări de reprezentare a întregii arii de psihopatologie (Eysenck, 1970). Reprezentarea dimensională are ca avantaje rezolvarea problemelor privitoare la patologiile de limită, dar şi a situaţiilor de comorbiditate, fiind şi cu utilitate în predicţia evoluţiei pe termen lung. Totuşi, în ciuda acestor avantaje, o clasificare care să adopte un format predominant dimensional, este greu de conceput pentru tulburările mentale (59). Clasificările bolilor sunt încă fidele reprezentării categoriale, pentru toate bolile, atât în medicina somatică, cât şi în psihiatrie.

Cea mai convingătoare, în ceea ce priveşte validitatea diagnostică, ar putea fi cercetarea etiopatogenică a tulburărilor mentale. În ultimii ani, s-a dezvoltat un puternic curent de cercetare, cu echipe multidisciplinare implicate în studierea bazelor genetice şi a imagisticii tulburărilor mentale, şi cu precădere a tulburărilor psihotice. Pentru următoarele decenii, putem estima o creştere a acestei activităţi de cercetare, atât pentru stările psihotice clar constituite, cât şi pentru stările prepsihotice, mai greu de identificat şi de delimitat. Studiile epidemiologice viitoare vor putea aduce mai multe noutăţi şi clasificări privind factorii de risc, atât individuali şi familiali, cât şi cei de mediu. Există deja, la ora actuală, dovezi suficient de convingătoare privind aportul genetic în tulburările mentale severe. Pentru cei preocupaţi de studiul genetic, dar şi pentru cei implicaţi în efortul de calisificare a bolilor, va deveni extrem de dificil abordul nosologic al tulburărilor mentale, cu atât mai mult cu cât determinismul genetic este complex şi multiplu. Există gene care sunt răspunzătoare de mai multe tulburări psihice, din arii psihopatologice diferite, şi aici este intens dezbătut cazul schizofreniei şi al tulburărilor afective majore.

Iată deci că o abordare etiopatogenică a tulburărilor psihice poate conduce la o clasificare categorială a acestora doar luând în considerare existenţa unei interacţiuni complexe a factorilor genetici şi de mediu

care generează tablouri psihopatologice clare şi bine definite, ce pot sta la baza unor sindroame clinice semnificative.

Psihozele funcţionale, în ciuda multiplelor studii şi eforturi de cercetare etiopatogenică, nosologică şi evolutivă, încă nu au fost pe deplin clasificate în toate aceste arii. Există, la ora actuală, dezbateri ale adepţilor care validează fie modelul categorial, fie cel dimensional al psihozelor (59).

Modelul categorial s-a dovedit iniţial a avea mai multe avantaje, unele din cele mai dezbătute fiind următoarele:

– modelul categorial derivă din modelul medical şi, prin urmare, este mai apropiat acestuia (conceptul de boală este comun celor două modele);

– clasificarea categorială a psihozelor vine în întâmpinarea nevoilor clinicienilor, pacienţilor, dar şi a altor părţi interesate, un diagnostic categorial fiind uşor de utilizat şi comprehensibil;

– există dovezi multiple care vin în sprijinul modelului categorial, cu atât mai mult cu cât schizofrenia este considerată a fi o boală cu evoluţie cronică, iar tulburarea afectivă bipolară are o evoluţie ciclică.

Dihotomia Kraepeliană, care a stat la baza clasificării actuale a psihozelor funcţionale, a suferit schimbări semnificative în timp:

– conceptul de boală maniaco-depresivă este în prezent înlocuit de o diferenţiere clară între tulburarea afectivă bipolară şi tulburarea depresivă recurentă (sau tulburarea depresivă majoră, conform DSM-IV);

– simptome precum avoliţia şi disocierea, care au fost descrise ca simptome nucleare ale schizofreniei (reprezentând, totodată, manifestări distincte în „dementia precox"), au fost înlocuite de simptomele de prim rang ale lui Schneider, considerate a avea specificitate şi fiind acceptate şi validate în sistemele de diagnosticare europene. Aceasta, cu atât mai mult cu cât aceste simptome pot fi prezente şi în alte tulburări psihice, nefiind specifice sau esenţiale pentru diagnosticul de schizofrenie;

– există multiple studii care, în afara unor entităţi diagostice distincte, precum schizofrenia, tulburarea afectivă bipolară şi tulburarea depresivă majoră, identifică un alt grup distinct, cel al tulburărilor schizo-afective;

– sindroame clinice, precum cel depresiv, anxios, obsesiv sau chiar utilizarea/dependenţa de substanţe, apar în cadrul schizofreniei şi al psihozelor înrudite la rate semnificative.

Sunt autori care identifică însă câteva aspecte importante, neacoperite de modelul categorial. Cele mai intens discutate sunt:

– Mai multe tulburări mentale pot fi considerate ca făcând parte dintr-un spectru dimensional: spectrul afectiv, spectrul obsesional şi spectrul psihotic.

– Fiecare din aceaste tulburări este constituită din câteva dimensiuni, cum ar fi cea cognitivă, dimensiunea simptomelor pozitive, cea a simptomelor negative ş.a.m.d.

– Utilizând o abordare dimensională, ar însemna să ne adresăm terapeutic doar unei dimensiuni patologice de simptome sau sindroame şi nu unei entităţi patologice.

– Validitatea abordării categoriale este însă pusă sub semnul întrebării de heterogenitatea diagnostică; atât DSM-IV cât şi ICD-10 conţin numeroase combinaţii clinice. În ceea ce priveşte heterogenitatea tabloului clinic şi heterogenitatea diagnostică, acestea au fost argumente esenţiale pentru **dezvoltarea conceptului de prim episod de psihoză.**

– Există, de asemenea, o heterogenitate evolutivă a psihozelor funcţionale. Studiile longitudinale pe termen lung raportează rezultate contradictorii în ceea ce priveşte ipoteza iniţială a lui Kraepelin. Multe studii evolutive demonstrează existenţa unei suprapuneri individuale şi familiale a schizofreniei cu tulburarea afectivă bipolară. Este interesant faptul că, şi în studiile efectuate de echipe de cercetare din cadrul proiectului pentru studiul psihozelor endogene în Timişoara, urmărirea prospectivă, dar şi retrospectivă a pacienţilor identifică atât heterogenitatea diagnostică a primului episod de psihoză, cât şi suprapunerea în timp a simptomelor afective şi mixtarea cu cele de serie schizofrenă (1, 2, 30, 31, 45, 46, 47).

Studii internaţionale raportează rezultate asemănătoare: cazuri cu debut de schizofrenie care, pe parcursul evoluţiei devin pur afective (bipolari) sau invers. Conform unor statistici (Van Os, Verdoux H., 2003), efectuate la 5 ani de urmărire de la debut, la pacienţi care, la un prim

episod, au fost diagnosticaţi cu episod maniacal sau mixt, doar 63,6% din ei au păstrat diagnosticul de tulburare afectivă bipolară; 14,5% au fost diagnosticaţi, la 5 ani de la debut, cu tulburare schizo-afectivă, iar 20% cu schizofrenie.

– Diferenţierea clinică rămâne de multe ori dificilă, iar schizofrenia, ca şi entitate clinică, e greu de delimitat, pe de o parte, de tulburarea afectivă bipolară, iar pe de alta parte, de tulburarea de personalitate schizotipală.

– Deşi a trecut un secol de cercetări şi controverse, schizofrenia nu reprezintă nici în prezent un construct clar definit. Independent de aspectul clinic, de multe ori atipic sau subsindromal, încă nu există metode paraclinice de diagnosticare a schizofreniei şi a subtipurilor de schizofrenie. Etiopatogeneza schizofreniei, în ciuda unor reale progrese ale cercetării genetice şi imagistice, este încă departe de a fi complet elucidată.

– Analiza longitudinală a mai multor loturi de pacienţi cu schizofrenie identifică o evoluţie favorabilă, cu recuperare clinică şi funcţională sau îmbunătăţire semnificativă pe termen lung. Revenind însă la modelul evolutiv Kraepelin, numeroşi autori certifică existenţa acestui model, cu deteriorare progresivă, şi la pacienţii diagnosticaţi cu tulburare afectivă bipolară.

– Nu în ultimul rând, este important de menţionat faptul că este evidentă heterogenitatea pacienţilor care sunt diagnosticaţi cu schizofrenie sau alte tulburări din spectrul schizofren; factorii individuali, cauzali şi neuropatologici diferă în mod esenţial de la unii la alţii.

Aşadar, există suficiente dovezi şi argumente care vin în sprijinul unei relaţii de spectru între schizofrenie şi alte tulburări psihotice. La un prim episod, diagnosticul cert devine un ideal, iar abordarea terapeutică rămâne un proces cu atât mai complex şi dificil cu cât evoluţia pe termen lung şi prognosticul pot avea multiple alternative.

Revenind la cele 5 criterii enunţate de Kendell pentru o mai bună taxonomie, se pare că abordarea dimensională are tot mai mulţi adepţi. Este evident că rolul diagnosticului în bolile mentale creşte odată cu cercetarea medicală avansată, şi aici fac referire în special la studiile genetice şi cele de neuroimagistică. Aceste studii vor

avea o contribuţie esenţială în îmbunătăţirea diagnosticelor dar este posibil să aducă şi schimbări radicale ale conceptului de „tulburare" în psihiatrie.

Începând cu DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; American Psyhiatric Association, 1980) şi până la DSM-IV, au fost testate o serie de ipoteze, având ca punct de plecare criteriile Feighner de diagnostic (Feighner si col., 1972). Aşteptările cercetătorilor erau ca fiecare sindrom clinic, descris în criteriile Feighner şi apoi în manualele de diagnostic (inclusiv Research Diagnostic Criteria), să fie validat printr-o limitare netă de alte tulburări. După peste 40 ani de testare a ipotezelor iniţiale, în multiple studii epidemiologice, genetice şi clinice, s-a constatat marele beneficiu al utilizării unor criterii explicite de diagnostic, criterii comune practicienilor şi cercetătorilor din mai multe ţări. Studiile au raportat un mare nivel de comorbiditate şi lipsa unei separări clare a unor sindroame. Aceste concluzii au fost şi mai ferm susţinute recent de studiul STAR'D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, 2009) şi studiul lui Lowe şi colab. (2008), pe pacienţi urmăriţi în sectorul de îngrijiri primare. Mai mult, a fost evidenţiată şi afectarea funcţională iminentă, mai importantă în unele cazuri decât tabloul psihopatologic în sine. În final, a fost înţeles şi determinismul multifactorial al tulburărilor mentale. Existenţa mult discutatei suprapuneri a determinismului genertic al schizofreniei cu cel al tulburării afective bipolare a avut ca rezultat o reevaluare a acestor tulburări ca entităţi diagnostice distincte (Owen şi Craddock, 2009; Lichtenstein şi col., 2009).

DSM-V se impunea, aşadar, după peste 30 ani de controverse. Anul 1999 a reprezentat practic anul de naştere a DSM-V. Una din priorităţi a fost evaluarea şi utilizarea impresionantei baze de date oferite de cercetarea avansată în genetică, farmacogenomică, imagistica cerebrală şi neuropsihologie. Principalele elemente cheie, propuse încă de la început, au fost esenţiale pentru regândirea noului sistem de clasificare a bolilor (60, 61):

– definirea tulburării mentale;

– adăugarea criteriilor dimensionale la tulburările mentale (o mai bună integrare a evaluării categoriale şi dimensionale);

– evaluarea separată a dizabilitaţii şi a diagnosticului clinic (având în vedere instrumente de evaluare a funcţionalităţii);

– perspectiva developmentală şi expresia diferită a unei boli de-a lungul ciclurilor vieţii;

– necesitatea unei diferenţieri a fenomenologiei şi expresivitatea unor tulburări mentale, funcţie de caracteristicile culturale.

Conferinţa din 1999, în cadrul căreia a fost iniţiat planul de cercetare pentru DSM-V, s-a desfăşurat sub umbrela a două mari organizaţii: Asociaţia Psihiatrică Americană (APA) şi National Institute Of Mental Health (NIMH).

Programul propus includea:

– după 3 ani, aşa-numitele „working papers”: „A research agenda for DSM-V”

– 2003-2007 – 12 conferinţe internaţionale dedicate unor entităţi clinice specifice;

– 2006 – întâlnirea Comitetului pentru DSM-V cu membrii grupului de Cercetare

– 2007 – crearea celor 12 (plus 1) grupuri de lucru şi a 4 (+2) grupuri de studiu;

– 2008 – anunţarea oficială a Comitetului şi a grupurilor de lucru / 163 de membri, din care 124 din SUA, 103 psihiatri, 30% femei).

– 2008-2011 – analizarea literaturii existente, crearea unei baze de date, propuneri iniţiale;

– 2012 – Publicarea DSM-V.

Deşi a fost prevăzută publicarea DSM-V în 2012, aceasta a fost amânată, următoarea dată propusă fiind mai 2013.

Grupele de lucru s-au confruntat cu dificultăţi şi probleme multiple, unele imprevizibile. O provocare în plus a constituit-o dezvoltarea vertiginoasă a bazei de date furnizate de studiile şi trial-urile clinice, studiile genetice, imagistice şi apariţia/revizuirea ghidurilor terapeutice.

În ceea ce priveşte tulburările psihotice, se propune şi pentru acestea noţiunea de **tulburări din spectrul schizofren (62).**

Interesant este faptul că, în cadrul categoriei diagnostice denumite **SPECTRUL SCHIZOFREN ŞI ALTE TULBURARI PSIHOTICE**, grupul de lucru propune următoarele boli distincte:

Schizofrenia;

Tulburarea de personalitate schizotipală;

Tulburarea schizofreniformă;

Tulburarea psihotică scurtă;

Tulburarea delirantă;

Tulburarea schizoafectivă;

<u>Sindromul psihotic atenuat;</u>

Tulburarea psihotică indusă de substanţe;

Tulburarea psihotică asociată cu o condiţie medicală general cunoscută;

Tulburarea catatonă asociată cu o condiţie medicală general cunoscută;

Alte Tulburări Psihotice Specificate;

Tulburări psihotice nespecificate;

Tulburarea catatonică nespecificată.

Interesantă şi inovatoare totodată este propunerea de a include **Sindromul de Psihoză Atenuată,** în cadrul spectrului schizofrenic, ca şi entitate distinctă. Motivaţia acestei decizii are la bază rezultatele studiilor longitudinale din ultimii 15-20 de ani care, pe de o parte, raportează posibilitatea identificării unor simptome premergătoare schizofreniei, cu ani înaintea debutului, iar pe de altă parte, pledează pentru **eficacitatea detecţiei şi intervenţiei terapeutice precoce**! Validitatea criteriilor pentru identificarea indivizilor la risc de a dezvolta psihoză a fost îndelung dezbătută.

Grupul de lucru recunoaşte, de asemenea, şi punctele critice ale demersului de a include acest sindrom într-o categorie diagnostică: senzitivitatea, specificitatea, puterea predictivă pozitivă şi puterea predictivă negativă; stigma şi potenţialul efect dăunător al tratamentului excesiv.

Ca şi criterii de diagnostic pentru Sindromul Psihotic Atenuat autorii propun:

a) ***Simptome caracteristice,*** cel puţin unul din următoarele, în forma atenuată, cu păstrarea intactă a testării realităţii, dar cu o severitate suficientă şi/sau cu frecvenţa care nu poate fi redusă sau ignorată:

– deliruri;
– halucinaţii;
– dezorganizarea vorbirii.

b***) Frecvenţa***: simptomele care îndeplinesc criteriul A trebuie să fi fost prezente în ultima lună şi să apară cu o frecvenţă medie de cel puţin o dată în ultima lună;

c) ***Progresia***: simptomele de la criteriul A trebuie să fi debutat în ultimul an sau să se fi adăugat semnificativ în ultimul an;

d) ***Distres/Dizabilitate/Solicitarea ajutorului specializat***: simptomele care îndeplinesc criteriul A sunt suficient de puternice încât să producă distres şi să dizabiliteze pacientul /sau părintele/ îngrijitorul astfel încât să-i determine să solicite ajutor;

e) Simptomele care îndeplinesc criteriul A nu pot fi explicate mai bine de orice alt diagnostic DSM-V, inclusiv de tulburările cauzate de consumul de substanţe:

f) Criteriile clinice, pentru orice altă tulburare psihotică, nu au fost niciodată îndeplinite.

Evaluarea dimensională este propusă a se efectua pe o scală de la 0 (simptome absente) la 4 (prezente şi severe), cu luarea în considerare a ultimei luni.

Perspectiva dimensională reprezintă, pe lângă noutatea abordării psihopatologiei, un instrument valabil de evaluare a domeniilor psihopatologice distincte din cadrul psihozelor, domenii care pot prezenta variaţii pe parcursul evoluţiei, variaţii în funcţie de tratamentul administrat.

De asemenea, nu trebuie uitate implicaţiile prognostice ale acestei perspective de evaluare a domeniilor psihopatologice, care variază atât pe parcursul evoluţiei bolii, cât şi de la pacient la pacient. Iată cum dimensionalul, integrat cu categorialul, poate îmbogăţi şi facilita viitoarele studii şi cercetarea avansată în domeniul psihozelor.

Controversele stârnite de acest proiect, miile de comentarii postate pe site-ul oficial lansat de APA, criticile aduse draft-ului publicat în

feburarie 2010, petiţiile şi memoriile unor nume mai mult sau mai puţin sonore din psihiatria mondială, nu fac decât să întărească importanţa pe care o are un nou sistem de clasificare şi diagnosticare a bolilor. Schimbările survenite faţă de DSM-IV au fost îndelung dezbătute, iar în ceea ce priveşte capitolul Schizofreniei şi al tulburărilor de spectru, introducerea Sindromului psihotic atenuat cred că este un câştig şi, totodată, un instrument care va facilita accesul la îngrijiri în timp util pentru mulţi tineri care „scapă" vigilenţei profesioniştilor şi, doar retrospectiv, după debutul psihozei, se identifică existenţa unor semne şi simptome care ar fi putut grăbi evaluarea şi tratamentul.

Tot istoricul frământat al naşterii DSM-V ilustrează developarea demersurilor făcute de decenii pentru a crea profesioniştilor în domeniu şi potenţialilor pacienţi un cadru mai eficient şi mai puţin stigmatizant de comunicare. Cercetările din domeniul psihozelor timpurii reprezintă, poate, cel mai elocvent exemplu în acest sens. Eforturile teoreticienilor, cercetătorilor, clinicienilor, dar şi ale asociaţiilor profesionale sau ale pacienţilor au dus la recunoaşterea importanţei conceptelor dezvoltate în urma studiului Primului Episod de Psihoză şi la dezvoltarea unor strategii complexe de evaluare şi intervenţie precoce. „Simptomele psihotice atenuate" şi „stadiul la risc", atât de mult studiate, controversate şi dezbătute ca semnificaţie şi implicaţii (inclusiv etice!), sunt, iată, recunoscute şi punctate ca entităţi distincte în propunerile pentru noul DSM.

S-ar putea spune că Primul Episod de Psihoză s-a dovedit a fi un concept revolut şi revoluţionar, care împacă trecutul cu viitorul, destinat să deschidă perspective noi pentru o psihiatrie modernă, o psihiatrie a oamenilor pentru oameni!

Bibliografie

1. Stoica I. *Prodromul în primul episod psihotic*. Bucureşti: Editura Infomedica, 2008.
2. Ienciu M, Lăzărescu M. Tamasan, Ciumageanu, Ile şi col. *Managementul primului episod psihotic*. Bucureşti: Editura Promotal, 2001.
3. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 2001; 58:165–171.
4. Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Disord* 1994; 182:193–204
5. McGorry PD. Early psychosis prevention and intervention centre. *Austr Psychiat, 1993,I, 32-34.*
6. McGorry PD. Preventive strategies in early psychosis: verging on reality. *Brit J Psychiat* 1998;172 (Suppl 33: 1-2).
7. Strauss JS, Carpenter WT. *Schizophrenia.* New York:Plenum Publishing Corporation, 1981.
8. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ.The diagnosis and understanding of schizophrenia, part III: speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bull* 1974;11:61–69.
9. Strauss JS Subjectivity and Severe Psychiatric Disorders. *Schizophrenia Bull* 2011; vol. 37 no. 1 pp. 8–13.
10. Sharma T, Harvey PD. *The early course of schizophrenia*. Oxford University Press, 2006.
11. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophrenia Bull* 2007; 33:905–911.
12. Taminga CA, Sirovatka PJ, Regier DA, van Os J. *Deconstructing psychosis. Refining the research agenda for DSM-V*.American Psychiatric Association, 2010.
13. Cuthbert BN, Insel TR. Toward New Approaches to Psychotic Disorders: The NIMH Research Domain Criteria Project. *Schizophrenia Bull* 2010*; vol. 36 no. 6 pp. 1061–1062.*
14. van Os J. A salience dysregulation syndrome. *Brit J Psychiat* 2009:194, 101-103.
15. Dominguez MDG, Saka MC, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiat* 2010; 167:1075–1082.

16. Stoica I, Dehelean L. Evoluţia terapiei de tip familial la pacienţii cu schizofrenie spitalizaţi. *Medicina în evoluţie*, nr.1/2005; 82-85.
17. Stoica I, Dehelean L, Tamasan S, E Bolcu, Willems M. *Intervenţia în criză în serviciile de sănătate mintală.* Timisoara:Editura Orizonturi Universitare, 2009.
18. Stoica I, Lăzărescu M, Grunfeld C, Stoica H. Studiu privind căile de acces ale pacienţilor cu prim episod psihotic în serviciile de psihiatrie. *Revista Română de Psihiatrie* 2007; seria III, vol IX, nr.1;56-60.
19. Tacchi M-J, Scott J. *Improving Adherence in Schizophrenia and Bipolar Disorders*. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons, 2005.
20. Mc Gorry PD, Jackson HJ. *The recognition and management of early psychosis: a preventive approach*. Cambridge University Press, 2004.
21. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first episode psychosis: past and current conceptualisations. *Schizophrenia Bull* 1996 a; 22: 353-370.
22. Sullivan H.S. The Onset of Schizophrenia. *Am J Psychiat* 1927, republicat in1994; 151 (suppl):134-139.
23. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1991; 17: 325-351.
24. Yung AR, Phillps LJ, McGorry PD et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Brit J Psychiat Suppl* 1998 a; 172 (33) 14-20.
25. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction:12-month follow up of a high-risk (''prodromal'') group. *Schizophrenia Res* 2003;60:21–32.
26. Mason O. et al. Risk factors for transition to first episode psychosis, among individuals with at-risk mental states. *Schizophrenia Res* 2004;71, p.227-237.
27. Perkins D. Evaluating and Treating the Prodromal Stage of Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports* 2004, 6: 289.
28. Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, McGlashan TH et al. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities. *Brit J Psychiat* 2005;187, 33-44.
29. Philips LJ, Yung R, McGorry PD. Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assesment and crisis Evaluation Clinic Intake criteria. *Australian N.Z.J. Psychiatry* 2000; 34 suppl.: S 164-169.
30. Ienciu M, Stoica I. First episode psychosis prodromal symptoms. *Timişora Medical Journal* 2003; vol 53.
31. Stoica I. The prodromal period and DUP – clinical and prognostic value. *Poster presentation, IEPA, 2010*.

32. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bull* 1993; 19:261–285.
33. Stefanis NC, Van Os J, Avramopoulos D, et al. Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biol Psychiat* 2004;56:510–515.
34. Freedman R et al. Early biomarkers of psychosis. *Dialogues Clinical Neurosci* 2005;7:17-2.
35. McGorry PD, Edwards J et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bull* 1996; 22; 305-326.
36. McGorry PD. The recognition and optimal mangement of early psychosis; an evidence-based reform. *World Psychiat* 1:2, June, 2002, pag.76-83.
37. Cornblatt BA et al. The schizophrenia prodrome: Treatment and high – risk perspective. *Schizophrenia Res* 2002;54: 177-186.
38. Mc Glashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1996; 22:327-346.
39. Knowles L, Sharma T. Identifying vulnerability markers, in prodromal patients – a step in the right detection for schizophrenia prevention. *Curr Opin* 2005;18.
40. Maier W, Cornblatt BA. Transition to Schizophrenia and Related Disorders: Toward a Taxonomy of Risk. *Schizophrenia Bull* 2003;29 (4) 693-701.
41. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. Ethics and Early intervention in psychose: Keeping up the pace and staying in step. *Schizophrenia Res* 2001;51: 17-19.
42. McGlashan TM. Psychosis treatment prior to psychosis onset: Ethical issues. *Schizophrenia Res* 2001;51: 47-54.
43. Yung A, Phillips L, McGorry PD. *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase.* Taylor & Francis, 2004.
44. Loebel AD, Lieberman JA et al. Duration of psychosis and outome in first episode schizophrenia. *Am J Psychiat* 1992; 149:1183-1188.
45. Ienciu M, Stoica I. Primul episod de psihoză-bilanţ evolutiv pe termen scurt. *Buletin de Psihiatrie Integrativă* 2005 An XI; vol.X, nr.1 (24), 277- 283.
46. Ienciu M, Stoica I. First psychotic episode: outcome characteristics. *Acta Psychiat Scand* 2002; nr.413, vol.106 ;54.
47. Ienciu M, Stoica I. The psychotis process between onset and dynamic evaluation. *Timişoara Medical Journal* 2004; vol 54, nr.1;39- 41.
48. Mc Glashan TH. Duration of untreated psychosis in first episode schizophrenia: marker or determinant of course ? *Biol Psychiat* 1999; 46 (7): 899-90.7

49. Perkins D, Lieberman JA, et al. Relationship Between DUP and Outcome in First–Episode Schizophrenia: A Critical Review and Metaanalisis. *Am J Psychiat* 2003; 162: 1785-1804.
50. McGorry PD. Evaluating the importance of reducing the DUP. *Australian and New Zeeland J Psychiat* 2000; 34 suppl:145-149.
51. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM: Treatment of the Schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophrenia Res* 2001;51: 31-38.
52. Mc Glashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1996; 22:327-346.
53. Bell RQ. Multiple –risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry* 1992; 55:370-381
54. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiat* 2002; 14:256–272
55. Lieberman JA, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, Woerner M, Borenstein, M. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archi Gen Psychiat* 1996; 50:369-376.
56. de Haan L, Don H. Hinszen, Lenior M E, de E D Win, Qorsira R. Duration of Untreated Psychosis and Outcome of Schizophrenia: Delay in Intensive Psychosocial Treatment Versus Delay in Treatment With Antipsychotic Medication. *Schizophrenia Bull* 2003; 29 (2):341-348.
57. Feinstein AR. *Clinical judgment*. Huntington, NY, USA: Robert E. Krieger,1967.
58. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiat* 2003;160, 4–12.
59. Helzer JE, Hudziak JJ**.** *Definig psychopathology in the 21st century: DSM – V and beyond.* Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2002
60. American PsychiatricAssociation. (2006,April 13).APA appoints David J.Kupfer,M.D., and DarrelA.Regier, M.D.,M.P.H. to head DSM-V *Task Force [News Release]. (Available from press@psych.org).*
61. American PsychiatricAssociation. (2008,May 1).APA names DSM-V Work Group Members: Experts to revise manual for diagnosis of mental disorders [*News Release]. (Available from rroyce@psych.org).*
62. Regier DA,. Narrow W E,. Kuhl EA,. Kupfer D J. *The Conceptual Evolution of DSM-5.* American Psychiatric Pub, 2010

INDEX

A

B

C

D

E

F

G

H

I

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

V

Z